SUPERVOLCANES • ANILLOS NEGROS • SUDOKU

INVESTIGACION y CIENCIA

AGOSTO 2006
6,00 EUROS

Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

BIOLOGIA SINTETICA



COMBATIR EL VIH

NUEVOS ANALGESICOS

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR MOSQUITOS

CONTROL DE CALIDAD DE LOS PROGRAMAS

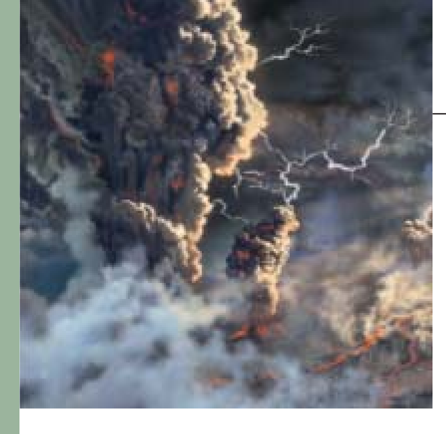
00359
9 770210 136004

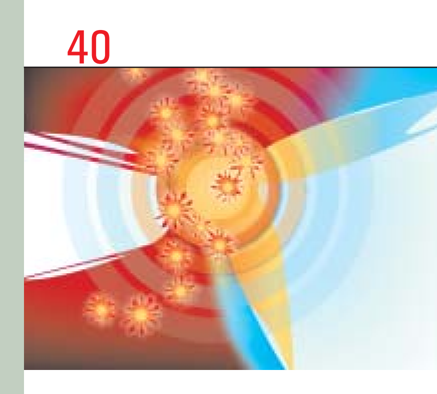


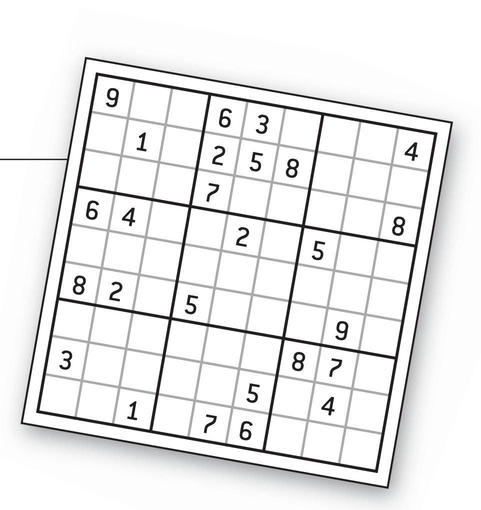
Edición española de
SCIENTIFIC
AMERICAN

Agosto de 2006
Número 359











DIRECTOR GENERAL José M.ª Valderas Gallardo
DIRECTORA FINANCIERA Pilar Bronchal Garfella
EDICIONES Juan Pedro Campos Gómez
Laia Torres Casas
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón
Albert Marín Garau
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado
Olga Blanco Romero
EDITA Prensa Científica, S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie
EXECUTIVE EDITOR Mariette DiChristina
MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting
NEWS EDITOR Philip M. Yam
SPECIAL PROJECTS EDITOR Gary Stix
SENIOR EDITOR Michelle Press
SENIOR WRITER W. Wayt Gibbs
EDITORS Mark Alpert, Steven Ashley, Graham P. Collins, Steve Mirsky, George Musser y Christine Soares
PRODUCTION EDITOR Richard Hunt
GENERAL MANAGER Michael Florek
VICE PRESIDENT AND MANAGING DIRECTOR, INTERNATIONAL Dean Sanderson
PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER Gretchen G. Teichgraeber
CHAIRMAN John Sargent

DISTRIBUCION

para España:

LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Polvoranca
Trigo, 39, Edif. 2
28914 Leganés (Madrid)
Teléfono 914 819 800

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona

PUBLICIDAD

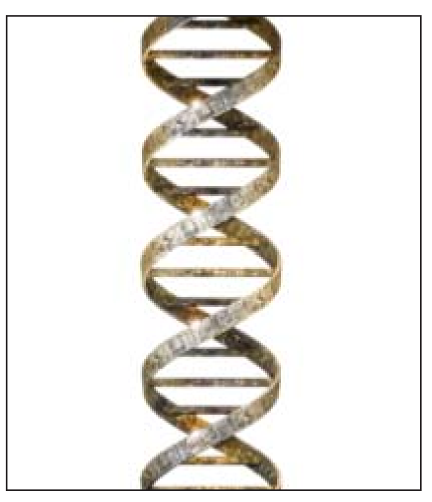
Madrid:
MOSAICO COMUNICACION, S. L.
Santiago Villanueva Navarro
Tel. y fax 918 151 624
Móvil 661 472 250
mosaicocomunicacion@yahoo.es

Cataluña:
QUERALTO COMUNICACION
Julián Queraltó
Sant Antoni M.ª Claret, 281 4.º 3.ª
08041 Barcelona
Tel. y fax 933 524 532
Móvil 629 555 703

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Sònia Ambròs: *Supervolcanes*; Juan Manuel González Mañas: *Biología sintética*; Felipe Cortés: *Nuevos analgésicos*, *Enfermedades transmitidas por mosquitos*; Luis Bou: *Sudoku*, *Control de calidad de los programas*; J. Vilardell: *Combatir el VIH*, *Hace...*, *Apuntes* e *Ideas aplicadas*; Marián Beltrán: *Desarrollo sostenible*; Ramón Muñoz Tapia: *Taller y laboratorio*



Portada: Kenn Brown

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344
Fax 934 145 413

Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	65,00 euro	120,00 euro
Resto del mundo	90,00 euro	170,00 euro

Ejemplares sueltos:

El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.



ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Imprime Rotocayfo-Quebecor, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España



HACE

...cincuenta años

EL NEUTRINO DESCUBIERTO. «Una larga y emocionante aventura de la física ha terminado en triunfo. Se ha dado con el neutrino. Frederick Reines y Clyde L. Cowan, Jr., del Laboratorio Científico de Los Alamos, atraparon a la fantasmal partícula en el interior de una cámara subterránea cercana a la pila atómica del río Savannah. En el número de enero de *Scientific American*, Phillip Morrison comparaba el neutrino con el planeta Neptuno. El descubrimiento de éste fue un triunfo culminante de la física clásica: el movimiento de otros planetas demostraba que debía estar donde se halló. El neutrino corresponde a un logro similar de la física moderna; su descubrimiento constituye una vindicación de la ley de la conservación de la energía.»

...cien años

EL PUNTO MUERTO DE JAVA. «Hace algunos años, Eugène Dubois descubrió en la isla de Java unos huesos de un animal prehistórico, que podrían haber correspondido al eslabón perdido de la cadena ancestral que une al hombre con el mono. Julius Kollman es más bien de la opinión de que los antepasados directos del hombre no deben buscarse entre las especies de simios antropoideos de gran estatura y cráneo plano, sino mucho más atrás en la escala zoológica, entre los pequeños monos de cráneo puntiagudo. A partir de éstos cree que se desarrollaron las razas humanas pigmeas de las edades prehistóricas, de cráneo puntiagudo. Se explicaría así la persistencia con que la mitología y el folclore aluden a los pueblos pigmeos.»

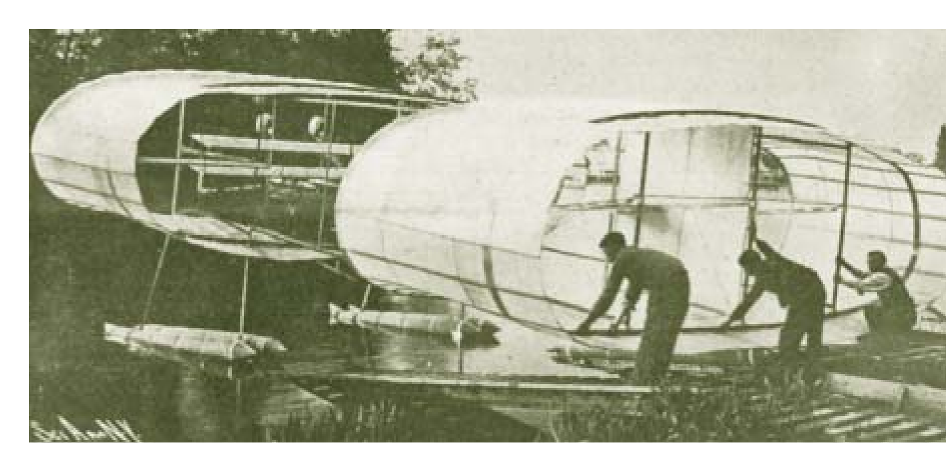
JUEGO DE GUERRA EN EL ATLÁNTICO. «Hasta tal punto depende Britania del comercio ultramarino para abastecerse de alimentos, que en tiempo de guerra no habría medio más seguro para poner a ese orgulloso imperio de rodillas pidiendo la paz que capturar, destruir, o expulsar de alta mar su flota mercante. Las últimas maniobras navales se planearon con vistas a determinar la magnitud de este peligro. Aunque los cruceros rápidos de la “flota intrusa” causaron daños considerables al comercio del país, fueron ahuyentados de la ruta comercial elegida para el ataque. Afirman las autoridades navales que el comercio de Gran Bretaña no puede ser nunca tan absolutamente dañado que afecte de forma decisiva al resultado de una guerra.»

MORALEJA. «William S. Meade, de quien se dice que hizo una fortuna de 250.000 dólares merced a la invención de un proceso de conservación de la carne, murió hace poco, sin un céntimo, en una casa de huéspedes de Nueva York. Tras hacerse con aquella fortuna, hallándose en la costa del Pacífico, trabó amistad con un anciano capitán de barco, quien afirmaba conocer el lugar donde yacía hundido un buque con un tesoro. A la muerte de éste, Meade heredó un paquete de mapas e instrucciones cifradas para localizar la embarcación. En la búsqueda de ésta Meade gastó toda su fortuna. A sus expensas, organizó tres expediciones. Dos de ellas acabaron en fracaso en las costas suramericanas; la tercera fue abandonada tras navegar, durante años, por las costas de Perú y Chile en busca del tesoro.»

FERVOR ALADO. «Algo que ha estimulado grandemente las investigaciones aeronáuticas ha sido la instauración del Gran Premio de la Aviación por el Aero Club de Francia. Acerca del nuevo aeroplano que los señores Bleriot y Voisin están construyendo en su establecimiento de los suburbios de París, ofrecemos aquí una imagen de la máquina (*véase ilustración*) durante su primer vuelo experimental sobre el lago de Enghien. Apenas se hizo un corto vuelo, pues se descubrió que eran necesarios algunos cambios. Quizás el más importante de todos los aparatos aeronáuticos franceses recientes sea el aeroplano de Santos-Dumont. La máquina ha sido bautizada “14bis”; se ha construido principalmente para competir por los 10.000 dólares del premio Deutsch-Archdeacon.»

...ciento cincuenta años

TRAMPA PARA CARTERISTAS. «Por su forma y tamaño, el artefacto parece por fuera un reloj de bolsillo. Dentro de la caja, hay una campanilla y un martillo de resorte, conectado éste a una leontina. Se espera que el ratero tire de ésta para hacerse con el reloj. Pero, en cambio, es el reloj el que se hace con el ladrón. El tirón hace sonar la campanilla de alarma, el dueño del reloj echa mano del bribón y el policía lleva a éste a la cárcel.»



El aeroplano de Bleriot, mostrado en Francia, 1906.

APUNTES

ETOLOGIA

Cuarentena submarina

Se sabía que las langostas caribeñas, animal por lo demás muy sociable, suelen quedar aisladas de sus congéneres cuando están infectadas con el virus letal y contagioso PaV1 y presentan un aspecto enfermizo. Para averiguar si la segregación era intencionada, se prepararon dos madrigueras contiguas en un tanque de agua marina, se sujetó una langosta sana a una y una langosta enferma a la otra, y se introducía repetidas veces una segunda langosta. Si ésta padecía ya la infección, se albergaba con la misma frecuencia con sus congéneres sanos o enfermos. Pero las langostas sanas sólo compartían la madriguera con la langosta enferma en una ocasión de cada cuatro —incluso antes de que las enfermas se tornaran contagiosas—, advertidas quizá por señales químicas. En el número de *Nature* del 25 de mayo escriben los autores del experimento que se trata de la primera vez que se observa una segregación de individuos enfermos entre animales salvajes sociales.

—J. R. Minkel



Para no contagiarse, las langostas se mantienen alejadas de sus congéneres enfermos.

ACUSTICA

Láseres de sonido

Los láseres son conocidísimos como punteros de luz coherente, pero su fundamento —la amplificación por emisión estimulada— funciona igualmente bien en ausencia de luz. Dos dispositivos acaban de probarlo Uno de ellos, el *saser* (de *sound laser*), se compone de capas alternas de arseniuro de galio y arseniuro de aluminio que emiten y parcialmente atrapan en un sólido vibraciones sonoras (o fonones) que oscilan en la gama de los terahertz. Al aplicarle una diferencia de potencial eléctrico, se crea un chorro de fonones, que reverberan y se multiplican; ese ultrasonido amplificado sale por un extremo. En el otro dispositivo, *uaser*, unos osciladores piezoeléctricos hacen vibrar un bloque de aluminio, que realimenta los osciladores y traba las vibraciones dentro de una misma frecuencia, en la gama de los megahertz. Este sistema genera ultrasonido multidireccional y podría ser de ayuda para estudiar los llamados láseres aleatorios, que hacen lo mismo con luz coherente.

—J. R. Minkel

NANOTECNIA

Suave al tacto

Los sensores táctiles de tamaño dactilar más avanzados no discriminan entre elementos de menos de unos dos milímetros de ancho. Unos ingenieros químicos de la Universidad de Nebraska en Lincoln han construido un sensor micrométrico. Rivaliza así en delicadeza con el tacto humano. Formaron una lámina de 100 nanómetros de espesor por medio de capas alternas autoensambladas de nanopartículas de oro y sulfuro de cadmio, separadas por películas aislantes. Cuando entre ambas caras se aplica una tensión eléctrica y se presiona la lámina, fluyen electrones desde las capas de oro hacia las de sulfuro de cadmio, a través de las capas aislantes. El sulfuro brilla entonces. Las imágenes reveladas con esa luz captan detalles de 40 micras de ancho y cinco de alto, lo suficiente para detectar las arrugas del traje de Lincoln en las monedas de un centavo de dólar. Según uno de los investigadores, Ravi Saraf, los futuros sensores para robots basados en este descubrimiento no dependerán de señales luminosas, sino de impulsos eléctricos.

—Charles Q. Choi





Una impresión del número 5 (*derecha*) se traduce en brillos con un sensor electrónico de sensibilidad humana.

B. JONES Y M. SHIMLOCK NHPA (*arriba*); VIVEK MAHESHWARI Y RAVI. F. SARAF *Universidad de Nebraska-Lincoln* (*abajo*)

ASTRONAUTICA

La precisión de las sondas espaciales

La estimación de la trayectoria de una sonda espacial en cada momento requiere un modelo de las fuerzas actuantes sobre la sonda y mediciones del espacio que recorre y de su velocidad. Como predomina la gravedad, los principales modelos de la fuerza son las efemérides de los planetas y de los satélites, que especifican las posiciones de los cuerpos principales del sistema solar en un instante dado cualquiera. Las efemérides se conocen con una precisión inferior a un kilómetro para los planetas interiores, e inferior a diez para Júpiter y Saturno. Las órbitas de las lunas de Saturno se han determinado con una precisión inferior a un kilómetro para Titán e inferior a 10 kilómetros para las otras. Las mediciones de la distancia recorrida y de la velocidad de la sonda sirven para ubicarla con respecto a la Tierra. En el caso de todas las sondas interplanetarias estadounidenses, las mediciones corren a cargo de las antenas de la Red Espacial Avanzada, que envían radioseñales a una sonda, que la reemite a la estación en tierra. Los navegadores emplean entonces las señales emitidas y las recibidas para calcular a qué distancia se halla la sonda y qué velocidad lleva. Su velocidad radial podemos fijarla con una precisión menor que 0,05 milímetros por segundo y la distancia con un error de tres metros. Distribuyendo adecuadamente las mediciones a lo largo de días y semanas, nos es posible estimar la posición de la sonda con una precisión de un kilómetro. El proceso de estima mejora además los modelos de la fuerza. Los cálculos resultantes de la posición y de la velocidad de la sonda en cada momento y los modelos de fuerza refinados ayudan a predecir las posiciones futuras de la sonda. Esas predicciones se cotejan entonces con los objetivos de la misión para determinar las correcciones necesarias. Una misión típica tiene programada una secuencia de correcciones para minimizar el gasto de propulsante y optimizar la precisión. En el Proyecto Cassini hay tres correcciones programadas entre los encuentros con los satélites de Saturno, con una precisión en el acercamiento inferior a dos o tres kilómetros.





—Jeremy Jones, jefe del equipo de navegación del Proyecto Cassini del Laboratorio de Propulsión a Chorro de la NASA

BIOLOGIA

Un lugar para el ARN

Las únicas estructuras celulares poseedoras, que se sepa, de genomas son los núcleos, las mitocondrias y los cloroplastos. Se ha descubierto ahora que los centrosomas, que supervisan la división celular, parecen poseer un aparato genético propio; curiosamente, no constaría de ADN, sino de ARN. Un grupo del Laboratorio de Biología Marina de Woods Hole, en Massachusetts, purificó cinco secuencias de ARN de huevas de macha. Aunque abundaban en los centrosomas, en otros lugares de la célula se hallaron pocas o ninguna copia de esos ARN. No se observaron sus secuencias en ninguna base de datos de genomas. Una de las secuencias parece codificar el mecanismo que interviene en la replicación del ARN y del ADN: da a entender que los centrosomas pueden duplicar su material genético. Acerca del funcionamiento interno de los centrosomas no se sabe demasiado, ni siquiera tras un siglo de estudio. El grupo de Woods Hole sostiene que su descubrimiento podría explicar la evolución y la función de los centrosomas.

—Charles Q. Choi

DINAMICA DE FLUIDOS

Líquidos platónicos

Isaac Newton puso a girar un cubo de agua y observó un vórtice redondo. Ahora, unos investigadores daneses han cuadrado ese círculo rotando sólo el fondo de un cubo lleno de agua. Conforme hacían subir la velocidad hasta algunas vueltas por segundo, el vórtice adoptaba primero una forma de trébol; luego, se volvía cuadrado, pentagonal y hexagonal. Puede que la capa externa de agua, más lenta, amplifique pequeñas variaciones del radio del vórtice y cree entonces esos picos, según afirma Tomas Bohr, nieto del famoso padre de la mecánica cuántica Niels Bohr. El grupo que encabeza, en la Universidad Técnica de Dinamarca, ha realizado la investigación. Cabe comparar un ciclón a un cubo semiestacionario; así se podría explicar la estructura de los ojos de los huracanes. El principio de fondo podría aplicarse también a los desagües de las bañeras.

—J. R. Minkel





Según la velocidad de rotación, el agua adopta forma de trébol, de cuadrado o de pentágono.

MATT COLLINS (*arriba*); KÅRE HARTVIG JENSEN (*abajo*)



1. ANILLO DE FUEGO: Bocas del tamaño de una montaña que explotan a lo largo del borde exterior de un supervolcán activo esconden el paisaje con nubes ardientes de gas caliente y ceniza.



Supervolcanes

Cristales microscópicos de ceniza volcánica informan de las erupciones más devastadoras

Ilya N. Bindeman

JULIA GREEN

Bajo la superficie de California y Wyoming acechan dos volcanes en hibernación de una furia inimaginable. En caso de entrar en erupción, cubrirían el oeste de los Estados Unidos con varios centímetros de ceniza en cuestión de horas. Entre uno y otro, lo han hecho ya como mínimo cuatro veces en los últimos dos millones de años. Supervolcanes parecidos arden bajo Indonesia y Nueva Zelanda.

Una erupción supervolcánica equivale a la fuerza devastadora de un asteroide que chocase contra la Tierra, pero ocurre diez veces más a menudo. Es uno de los desastres naturales más aniquiladores que la humanidad pueda sufrir. Aparte de la inmediata destrucción que causarían las incandescentes emanaciones de ceniza, los supervolcanes activos expulsan gases que alterarían el clima mundial durante años.

Se buscan las causas que llevan a estos gigantes a entrar en erupción. La ciencia se propone predecir cuándo explotarán de nuevo y determinar qué repercusiones tendría su erupción. Recientes análisis de cristales microscópicos de depósitos de ceniza de antiguas erupciones han apuntado algunas respuestas. Súmese el progreso de técnicas que permiten vigilar los lugares de riesgo y avalan la posibilidad de discernir señales de alerta antes de una gran erupción. Los trabajos en marcha dan, sin embargo, a entender que las emisiones del supervolcán provocarían, durante los meses posteriores, reacciones químicas en la atmósfera más peligrosas de lo que se había sospechado hasta el momento.

Casi todos los vulcanólogos coinciden en que es sumamente improbable que quienes hoy vivimos en la Tierra conozcamos un supervolcán activo. Las erupciones catastróficas suelen estar separadas por cientos de miles de años. A pesar de ello, la dimensión y los efectos globales de estos episodios vienen atrayendo el interés desde los años cincuenta.

El asombro inicial

Uno de los primeros descubrimientos de la geología fue el de la existencia de enormes valles circulares —de entre 30 y 60 kilómetros de diámetro y varios kilómetros de profundidad— que se parecían mucho a las cóncavas calderas que coronan los volcanes más conocidos del mundo. Las calderas se forman cuando las cámaras de roca fundida o magma que yacen bajo un canal de erupción se vacían y su techo se derrumba. Los primeros investigadores, al observar que estos valles con forma de caldera se hallan cerca de algunos de los mayores depósitos de rocas volcánicas emitidos por una sola erupción, comprendieron que eran las reliquias de volcanes cientos o miles de veces mayores que el famoso monte Helena, del estado de Washington. A partir del extraordinario tamaño de las calderas y del enorme volumen de material expulsado, se llegó a la conclusión de que las cámaras de magma correspondientes tenían que ser monstruosas.

No abundan los grosores de corteza continental y las fuentes de calor necesarias para crear cámaras de magma de tal calibre; los supervolcanes no son corrientes. En los últimos dos millones de años, se han emitido más de 750 kilómetros cúbicos de magma de una sola vez en sólo cuatro regiones: el Parque Nacional de Yellowstone, en Wyoming, el Long Valley de California, Toba, en Sumatra, y Taupo, en Nueva Zelanda. La búsqueda de otras grandes erupciones continúa en regiones de potente corteza continental, como el oeste de Sudamérica y la parte más oriental de Rusia.

A mediados de los setenta, se descubrieron algunas de las formas en que se pueden originar las cámaras y convertirse en un peligro. Bajo la superficie de Yellowstone, la placa tectónica de Norteamérica se mueve sobre un penacho de roca viscosa, y muy caliente, que asciende desde el manto, capa del interior de la Tierra de 2900 kilómetros de espesor atrapada entre el núcleo fundido y la corteza, delgada en comparación con aquél. Ese "punto caliente" funciona como un mechero Bunsen colosal: ha fundido tanta corteza suprayacente como para alimentar erupciones catastróficas a lo largo de los últimos 16 millones de años. En Toba, el origen de la cámara es distinto. Esta región descansa sobre una zona de subducción, o sector donde una placa tectónica se desliza bajo otra. Esa convergencia calienta una vasta extensión, sobre todo por la fusión parcial del manto que se encuentra sobre la placa que se hunde.

Sea cual sea la fuente de calor, la presión en las cámaras de magma crece, en el transcurso del tiempo, a medida que se acumula más magma bajo el peso imponente de la roca situada encima. Una supererupción acontece una vez que el magma presurizado levanta lo suficiente la corteza que tiene encima para crear fracturas verticales que lleguen hasta la superficie de la Tierra. El magma asciende por cada una de esas nuevas fracturas; se forma así un anillo de bocas volcánicas. Cuando las bocas se unen, el gran cilindro de roca rodeado por el anillo no tiene nada que lo soporte. El "techo" de roca sólida se desploma sobre el magma remanente, como lo haría el techo de una casa al retirar las paredes. Este derrumbe expulsa violentamente más lava y gases por el anillo.

La huella de las erupciones

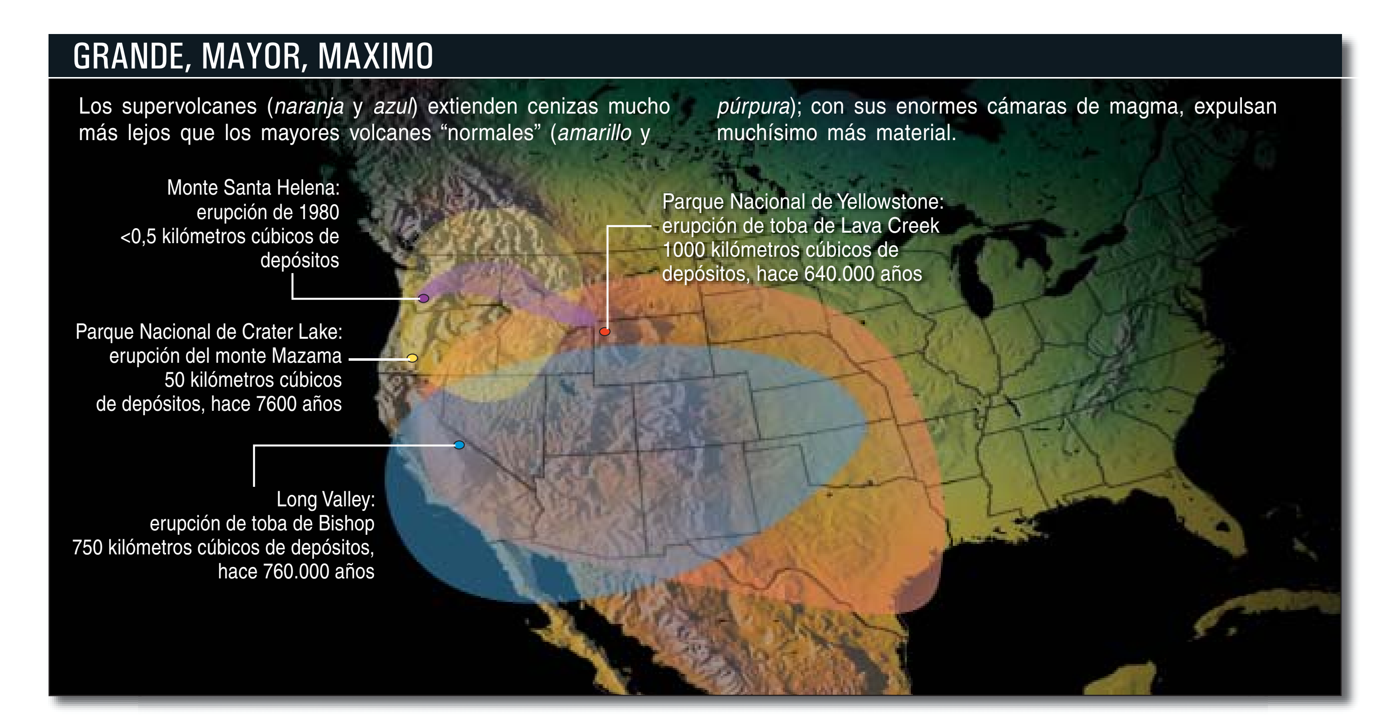
Seguían abiertos otros interrogantes. Muy pronto se vio que no toda cámara de magma debía promover erupciones catastróficas. En Yellowstone, por ejemplo, se encuentran tres de

Resumen/Poderosas erupciones

- Análisis recientes de la composición de cristales minúsculos, insertos en los depósitos de ceniza procedentes de erupciones prehistóricas, ponen en cuestión los supuestos admitidos sobre el comportamiento de los supervolcanes y sus repercusiones.
- Según el curso que tomen los procesos internos de las cámaras de magma que alimentan a los supervolcanes, así será el carácter de futuras erupciones.
- El invierno volcánico que sufriría el planeta tras una supererupción sería probablemente más corto de lo que se pensaba; en cambio, las reacciones químicas de la atmósfera quizá resultarían mucho más peligrosas.

GRANDE, MAYOR, MAXIMO

Los supervolcanes (*naranja* y *azul*) extienden cenizas mucho más lejos que los mayores volcanes "normales" (*amarillo* y *púrpura*); con sus enormes cámaras de magma, expulsan muchísimo más material.



JEN CHRISTIANSEN; FUENTE: SERVICIO GEOLOGICO DE EE.UU.

las calderas de supervolcanes más jóvenes del planeta. Se formaron hace 2,1 millones de años, 1,3 millones de años y 640.000 años, más o menos superpuestas. En los períodos entre estas explosiones la cámara subyacente liberó un volumen de magma parecido al de las supererupciones, con mayor tranquilidad, no obstante. Ignoramos por qué algunas veces el magma asciende lentamente hasta la superficie.

La composición de los minúsculos cristales atrapados en la lava y la ceniza de Yellowstone ha aportado una respuesta parcial, con una nueva perspectiva de la formación del magma. Se había estado dando por supuesto que el magma se asentaba durante millones de años en una piscina de roca licuada y que, cada vez que parte de ese material ascendía hasta la superficie, ocupaba su lugar un nuevo material ascendente que llenaba la cámara. Si esta teoría hubiera sido correcta, se podrían esperar muchas más erupciones catastróficas, ya que es térmica y mecánicamente imposible que se mantengan en la corteza masas tan enormes de magma sin que se vacíen a menudo.

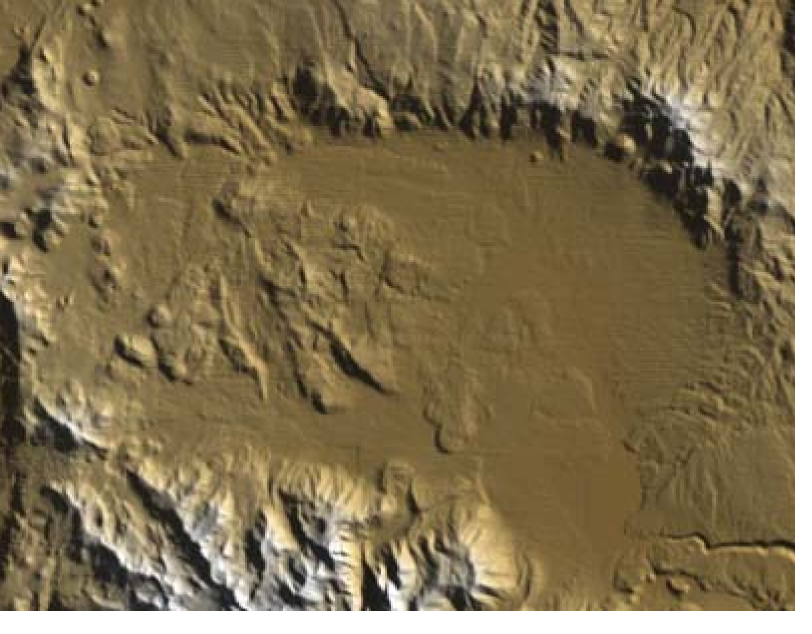
La vieja concepción se basaba en buena medida en análisis "de roca entera", con los que se obtenía un conjunto de medidas químicas por cada pieza, del tamaño de un puño, de roca volcánica que se reunía. Sobre tales datos se basaban las conclusiones generales que se extraían en torno a la evolución del magma. Resultaban insuficientes, sin embargo, para determinar la edad del magma emitido y su profundidad de origen.

Cada fragmento de roca está constituido por miles de diminutos cristales, cada uno con su historia, edad y composición. A finales de los años ochenta, el refinamiento de la técnica permitió analizar cristales individuales con cierta precisión. Se empezó así a constatar que algunos cristales —y los magmas donde se originaron— ascendieron antes que otros y que unos se formaron a gran profundidad y otros cerca de la superficie.

A lo largo de los últimos diez años, la atención se ha centrado en un tipo de cristal volcánico especialmente duradero, el circón. Teniendo en cuenta que los circones pueden soportar cambios extremos de temperatura y presión sin ver comprometida su composición original, un grupo de investigadores —entre ellos John W. Valley, de la Universidad de Wisconsin-Madison— los han empleado para estudiar la evolución de la corteza primigenia [*véase* "Una Tierra primigenia fría", de John W. Valley; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, diciembre 2005]. Cuando me incorporé al equipo de Valley en 1998, empleábamos circones de Yellowstone para dibujar la historia de su magma progenitor, lo que a su vez proporcionó importantes indicios del comportamiento futuro del volcán.

El primer paso fue medir las proporciones de los isótopos del oxígeno en los circones de la supererupción más reciente de Yellowstone —cuando estalló hace 640.000 años emitió la toba de Lava Creek, un depósito fósil de ceniza que en algunos lugares alcanza los 400 metros de espesor—, así como depósitos más jóvenes emitidos desde entonces por erupciones más tranquilas. Al término de mis análisis iniciales, a Valley y a mí nos sorprendió que la composición del oxígeno de los circones no se correspondiese con la profundidad y la temperatura del manto, tal y como se esperaría si las cámaras vaciadas se hubieran rellenado desde abajo. Los circones originados en magmas derivados del manto hubieran tenido su propia signatura: a medida que los elementos disueltos en los magmas se reúnen para formar un circón, el cristal adquiere una proporción elevada de oxígeno 18, un isótopo pesado de oxígeno que tiene diez neutrones en su núcleo, en vez de los ocho habituales.

Valley y yo nos percatamos enseguida de que el magma debió de originarse en la vecindad de la superficie de la Tierra. Los circones que estudiamos eran, en comparación con el manto, muy pobres en oxígeno 18. Ese empobrecimiento se da sólo si





2. LOS SUPERVOLCANES DORMIDOS, así el de Long Valley en California (*izquierda*), no son montañas en forma de cono que saltan a la vista, como el monte Santa Helena, en el estado de Washington (*arriba*). Conocemos su existencia por las enormes calderas, depresiones de la superficie terrestre que se formaron al hundirse el terreno sobre las cámaras de magma que alimentaron las supererupciones recientes.

CORTESIA DE J. S. LACKEY *College of Wooster*; DATOS DEL SERVICIO GEOLOGICO DE EE.UU. (*izquierda*); TODD CULLINGS *National Park Service* (*derecha*)

los cristales se forman de rocas que han interactuado con la lluvia o la nieve. Intuimos, pues, que el techo de roca que se derrumbó en una de las supererupciones más antiguas de Yellowstone debió de constituir, al fundirse, la imponente acumulación de magma que se expulsaría luego, durante la catástrofe más reciente de Lava Creek y las emanaciones menores acontecidas desde entonces. La hipótesis ganó consistencia cuando supimos que las edades de los circones procedentes de las erupciones posteriores a Lava Creek abarcaban dos millones de años de vulcanismo en Yellowstone. Estos viejos circones sólo podían encontrarse en la ceniza más joven si se originaron en el material emitido durante las erupciones más antiguas, se hundieron en la cámara de magma y volvieron a fundirse para alimentar las erupciones recientes.

Gracias a nuestros hallazgos se pueden ya avanzar algunas predicciones sobre el futuro comportamiento del supervolcán de Yellowstone y, quizá, de algún otro. Si se iniciara un nuevo período de pequeñas erupciones precursoras en Yellowstone —suele ocurrir entre semanas y cientos de años antes de la explosión catastrófica—, sabríamos, a partir del análisis del oxígeno de las lavas y las edades de sus circones, cuál era el tipo de magma más abundante de la cámara subyacente. Si la erupción siguiente fuese pobre en oxígeno 18, la lava provendría, a buen seguro, de los restos estancados del magma original, que se parecería hoy más a una espesa papilla de cristal que a un líquido explosivo. Y si la nueva lava llevase la señal distintiva del magma original del manto y no contuviera circones antiguos, procedería, con elevada probabilidad, de un gran volumen de magma nuevo que habría rellenado la cámara subyacente. Significaría que habría empezado un nuevo ciclo de vulcanismo y que la renovada cámara de magma podría explotar de manera catastrófica.

Repercusiones inmediatas

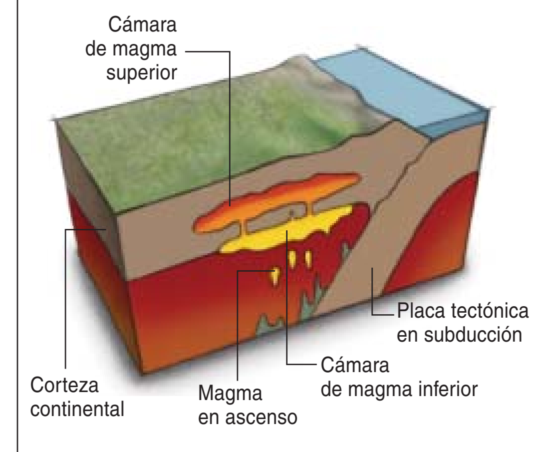
Los cristalitos y sus signaturas isotópicas han revelado otras sorpresas —buenas y malas— sobre el período subsiguiente a las supererupciones. Uno de los ejemplos mejor estudiados de las repercusiones de una supererupción es la toba de Bishop, una capa de entre diez y varios centenares de metros de espesor que aflora a la superficie de la meseta volcánica del este de California, enorme depósito que representa el último residuo de los 750 kilómetros cúbicos de magma que se calcula fueron expulsados durante la formación de la caldera del supervolcán de Long Valley, hace unos 760.000 años.

Durante décadas, muchos han dado por sentado que tuvo que ocurrir una serie de erupciones a lo largo de millones de años para que se produjera la toba de Bishop. Sin embargo, la investigación minuciosa de las burbujas microscópicas rellenas de magma y atrapadas en diminutos cristales de cuarzo nos lleva a conclusiones muy diferentes. La velocidad a la que el magma abandona la cámara depende de dos factores fundamentales: la viscosidad del magma —su capacidad de fluir— y la diferencia de presión entre la cámara y la superficie terrestre. Debido a que la presión en una burbuja coincide con la de la cámara en la que se formó el magma, la burbuja actúa como una versión en miniatura de la propia cámara.

En vista de semejante correspondencia, Alfred Anderson, de la Universidad de Chicago, y su equipo estudiaron el tamaño de las burbujas con un microscopio para estimar

SUPERCICLOS

Las vastas cámaras de magma fundido que alimentan los supervolcanes se forman sobre puntos calientes (penachos de roca ascen-



1 La fusión parcial de la roca del manto sobre la placa de corteza oceánica que se hunde produce magma que asciende hacia la base de la corteza continental, donde se acumula. Esta cámara inferior de magma actúa como un mechero Bunsen gigante, que funde parte de la corteza continental, con un punto de fusión menor al de la roca subyacente. Parte del magma asciende por conductos verticales entre las dos cámaras.

cuánto tiempo tardó el magma en abandonar la cámara. A partir de estos y otros experimentos y de observaciones de campo realizados desde los noventa, se cree ahora que la toba —y probablemente otros depósitos— se expulsaron en un solo episodio, que duró entre 10 y 100 horas.

Ello obligó a cambiar las hipótesis sobre el proceso de erupción de los supervolcanes. Ahora se cree que en un episodio de la magnitud de los que afectaron al Long Valley y a Yellowstone no iría manando despacio lava incandescente, como ocurre en el volcán Kilauea de Hawai; habría, en cambio, explosiones supersónicas de una mezcla de gas y cenizas, espumosa y supercaliente, que se elevaría hasta la estratosfera, hasta unos 50 kilómetros de altura. Cuando se desplomase el terreno sobre la cámara, inmensas nubes grises, o "coladas piroclásticas", se propagarían horizontalmente alrededor de la caldera. Estas coladas representan un estadio intermedio entre la lava y la ceniza; avanzan muy deprisa, a más de 400 kilómetros por hora según algunas fuentes. Estas coladas son también muy calientes —con temperaturas entre 600 y 700 grados—, por lo que a su paso lo abrasarían y cubrirían todo a lo largo decenas de kilómetros y en todas direcciones.

No obstante el daño potencial de las coladas piroclásticas, la ceniza introducida en la atmósfera podría acarrear males mayores. A lo largo de cientos de kilómetros alrededor de la erupción y quizá durante días o semanas, caería ceniza desde el cielo. En un radio de 200 kilómetros alrededor de la caldera se taparía el Sol, por lo que el cielo del mediodía se parecería al del anochecer. Las casas, las personas y los animales quedarían enterrados, si no aplastados. Incluso a 300 kilómetros de distancia, la ceniza podría alcanzar medio metro de espesor y, mezclada con la lluvia, su peso hundiría los tejados. Con menos ceniza se averiarían ya las estaciones eléctricas. Basta con un milímetro de polvo, que fácilmente cubriría tras la explosión medio planeta, para inutilizar los aeropuertos y reducir la producción agrícola.

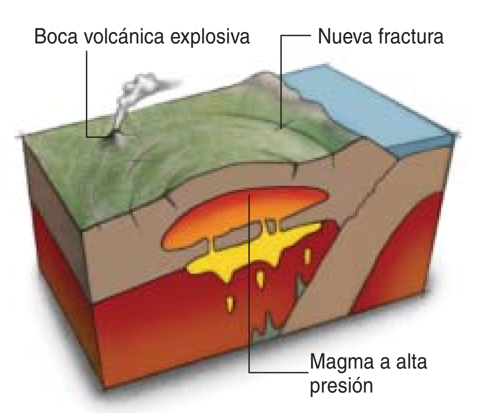
Sólo de forma gradual, la lluvia (ácida a causa de los gases volcánicos) conseguiría limpiar la gruesa capa de ceniza. La roca y la ceniza volcánicas flotarían y obstruirían las vías fluviales importantes. Recientes perforaciones petrolíferas en el golfo de México descubrieron una capa de depósitos de supervolcán de un grosor sorprendente cerca del delta del Mississippi, a unos dos mil kilómetros de su origen, en Yellowstone. La magnitud de esos depósitos de un supervolcán tan lejano sólo se explica si los productos volcánicos se transportaron río abajo y al desembocar se hundieron con el sedimento hasta el fondo del océano.

Largo recorrido

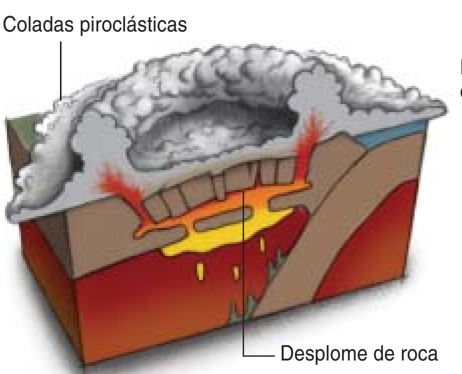
Hay razones para suponer que otras consecuencias, causadas por los grandes volúmenes de gases nocivos expelidos hacia la alta atmósfera, persistirían durante muchos años. Algunos de tales resultados pudieran no ser tan perjudiciales como se creía, pero otros serían todavía peores. Lo sabemos, una vez más, gracias al estudio de la composición de pequeños subproductos procedentes de antiguas erupciones.

JEN CHRISTIANSEN

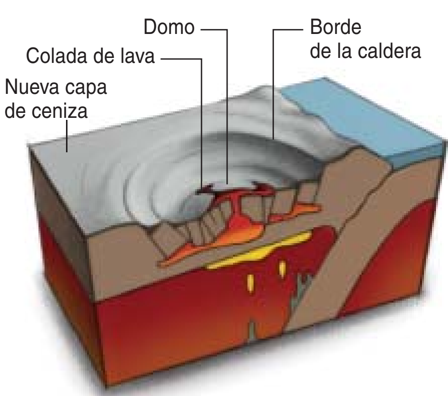
dente desde las profundidades de la Tierra) y zonas de subducción (regiones donde una placa tectónica se hunde y avanza bajo otra). En ambos casos, los volcanes gigantes tienden a seguir un ciclo eruptivo. Aquí se observan cuatro fases básicas, empezando por la formación inicial de la cámara de magma, para el caso de que se encuentre una zona de subducción.



2 A medida que crece la cámara superior, el terreno suprayacente se abomba y fragmenta. La composición rica en sílice y la baja temperatura de este magma lo hacen especialmente poco fluido, por lo que el agua y el gas encuentran dificultades para ascender a través del mismo. Así, cuando un tapón de ese magma viscoso asciende hacia la superficie por una fractura vertical, la alta presión del material subyacente tiende a explotar violentamente.



3 La superficie de la Tierra, en tensión, se fractura a medida que se crean nuevas bocas explosivas a lo largo de un anillo del diámetro de la cámara de magma. Los fragmentos de roca se hunden en la cámara, empujando más magma hacia el anillo. La liberación repentina de este magma lo transforma en gigantescas y abrasadoras nubes de ceniza, gas y roca, o coladas piroclásticas, que arrasan el entorno en un radio de decenas de kilómetros.



4 Tras la erupción del volcán, aparece una depresión en forma de cráter, la caldera, sobre la cámara de magma parcialmente vaciada. Con el tiempo, la tierra que se ha desplomado sobre la cámara empieza a fundirse. Se genera así un nuevo aporte de magma; junto con otras fuerzas, origina un domo en el centro de la caldera. De ahí puede escapar muchas veces lava lenta antes de que se acumule suficiente magma para alimentar una nueva supererupción.



3. EXTENSOS DEPOSITOS VOLCANICOS forman una vertiente muy empinada del monte Yucca, en Nevada. Son los vestigios de abrasadoras cenizas procedentes de supererupciones que tuvieron lugar hace aproximadamente entre 12,8 (*capa inferior*) y 12,7 millones (*capa superior*) de años.



4. UNA MACIZA PARED de roca gris al oeste de Nebraska, originada por una ardiente pila de ceniza dejada por alguna supererupción ocurrida en un lugar desconocido hace 28 millones de años. De los elementos hallados en la ceniza se deduce que tales explosiones pueden alterar la química de la estratosfera.

De los muchos gases eyectados en una erupción volcánica, el dióxido de azufre (SO_2) es el más dañino. Al reaccionar con el oxígeno y el agua, produce gotículas de ácido sulfúrico (H_2SO_4), el principal impedimento contra la llegada de radiación solar, causa a su vez del drástico enfriamiento del clima que se produciría en caso de una supererupción. Teniendo en cuenta que el ciclo hidrológico del planeta requeriría meses y tal vez años para eliminar las gotas ácidas, ha habido estimaciones apocalípticas de "inviernos volcánicos" que durarían décadas, si no siglos. Todo apunta a que esos cálculos pecan de exageración.

Casi siempre quedan atrapadas en la nieve y el hielo trazas del ácido sulfúrico que emite una gran erupción y se precipita luego desde la atmósfera contaminada. En 1996, al estudiar testigos de hielo de Groenlandia y la Antártida, se halló el pico de ácido sulfúrico que siguió a la supererupción de Toba, hace 74.000 años. Esa erupción, que expulsó 2800 kilómetros cúbicos de lava y ceniza, redujo las temperaturas medias del planeta entre 5 y 15 grados centígrados. Las consecuencias de tal enfriamiento, aunque graves, no lo resultaron tanto como se suponía: el ácido sulfúrico del registro de hielo desapareció sólo seis años después. (Algunos sostienen que desapareció antes incluso.)

Que los inviernos volcánicos no se prolonguen en la extensión antaño defendida constituye una buena noticia. Sin embargo, un nuevo método desarrollado en los últimos cinco años para estudiar la composición de los átomos de oxígeno de la lluvia ácida volcánica nos lleva a una conclusión de signo contrario acerca de los efectos a largo plazo del dióxido de azufre en la atmósfera. Para que el SO_2 se convierta en H_2SO_4 debe oxidarse; es decir, debe adquirir dos átomos de oxígeno de otros compuestos preexistentes en la atmósfera. Se debate vivamente sobre cuál de ellos desempeña ahí el papel principal. En 2003, empecé a buscar con John M. Eiler elementos de juicio en mis muestras de cenizas procedentes de las erupciones prehistóricas de Yellowstone y Long Valley.

5. LOS ESQUELETOS DE ANIMALES enterrados en la ceniza proyectada por una erupción catastrófica en Idaho hace 12 millones de años se exponen ahora en el Parque Histórico de Fósiles en Ceniza, en el noroeste de Nebraska. La mayoría de los animales murió lentamente con la ceniza —vidrio en polvo—, que inundaría sus pulmones y desgastaría sus dientes por abrasión. Las sustancias químicas tóxicas halladas en la ceniza podrían también haber envenenado el agua que bebían.



Iniciamos nuestros análisis fijándonos en un oxidante eficaz, el ozono, una molécula de gas constituida por tres átomos de oxígeno. El ozono protege al planeta de los rayos ultravioletas del Sol. Debido a las raras transformaciones químicas que algunos gases sufren en presencia de esa radiación solar tan intensa, el ozono se caracteriza por una anomalía en su signatura isotópica del oxígeno; sin entrar en matices, consta de un exceso de oxígeno 17.

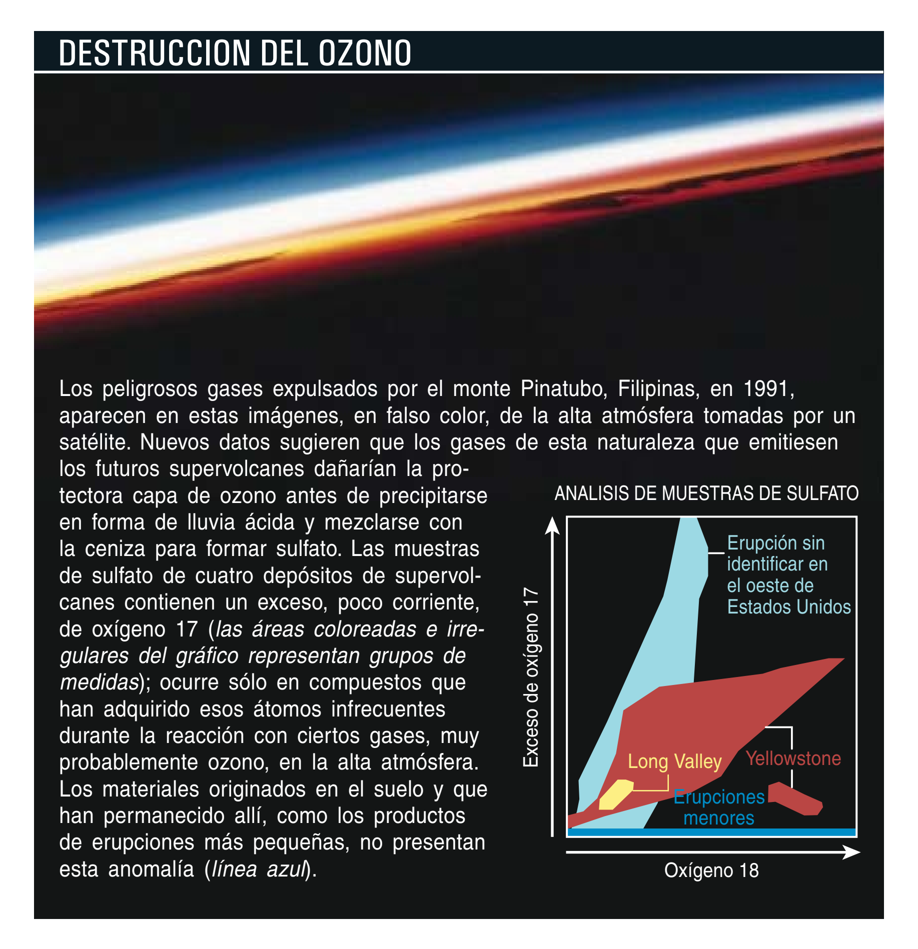
Cuando el ozono o cualquier otra molécula rica en oxígeno de la estratosfera interactúa con SO_2, éste transfiere su signatura isotópica del oxígeno al ácido resultante; es decir, la anomalía del oxígeno 17 persiste en el nuevo ácido. En 2003, geoquímicos de la Universidad de California en San Diego hallaron el primer registro de que esa signatura se conservaba también en los átomos de oxígeno del ácido que luego se precipita con la lluvia y en los de los sulfatos que se forman cuando la lluvia ácida reacciona con la ceniza de la superficie.

Así pues, el exceso de oxígeno 17 y otras características químicas que encontramos en el sulfato procedente de las muestras de cenizas de Yellowstone y de Long Valley señala que hubo cantidades significativas de ozono estratosférico que reaccionaron con gas procedente de las supererupciones. Por otro lado, el examen de las capas ácidas de la Antártida ha demostrado que debió de erosionarse el ozono estratosférico por el mismo proceso. Al parecer, las emisiones de un supervolcán abren agujeros en la capa de ozono por un período más largo que el lapso en que enfrían el clima.

Esta pérdida del ozono protector aumentaría la radiación ultravioleta que alcanza la superficie de la Tierra y, con ella, se multiplicarían los daños genéticos causados por los rayos. La magnitud y duración de esa destrucción del ozono todavía es objeto de debate. Las observaciones espaciales han determinado una destrucción de entre el 3 y el 8 por ciento de la capa de ozono tras la erupción en 1991 del monte Pinatubo, en Filipinas.

¿Qué pasaría con una erupción cien veces mayor? La simple aritmética no soluciona el problema porque los detalles de las reacciones de oxidación atmosféricas son complejísimas y no los conocemos bien del todo.

Las técnicas necesarias para estudiar y vigilar los volcanes de todos los tamaños se desarrollan con parsimonia. En cualquier caso, no importa cuánto aprendamos, andamos muy lejos de predecir una erupción. Y lo que digamos de las consecuencias de las erupciones más catastróficas se restringirá al terreno de la especulación. La buena noticia es que, de los lugares en los que podrían darse erupciones catastróficas, sabemos lo bastante como para pronosticar con cierta seguridad que no habrá ninguna pronto.



Los peligrosos gases expulsados por el monte Pinatubo, Filipinas, en 1991, aparecen en estas imágenes, en falso color, de la alta atmósfera tomadas por un satélite. Nuevos datos sugieren que los gases de esta naturaleza que emitiesen los futuros supervolcanes dañarían la protectora capa de ozono antes de precipitarse en forma de lluvia ácida y mezclarse con la ceniza para formar sulfato. Las muestras de sulfato de cuatro depósitos de supervolcanes contienen un exceso, poco corriente, de oxígeno 17 (*las áreas coloreadas e irregulares del gráfico representan grupos de medidas*); ocurre sólo en compuestos que han adquirido esos átomos infrecuentes durante la reacción con ciertos gases, muy probablemente ozono, en la alta atmósfera. Los materiales originados en el suelo y que han permanecido allí, como los productos de erupciones más pequeñas, no presentan esta anomalía (*línea azul*).

CENTRO ESPACIAL JOHNSON NASA (*espectro atmosférico*); FUENTE: ILYA N. BINDEMAN (*gráfica*)

El autor

Ilya N. Bindeman es geoquímico y enseña en el departamento de ciencias geológicas de la Universidad de Oregón. Nació en Moscú y se doctoró en la Universidad de Chicago en 1998.

Bibliografía complementaria

LOW-δ^{18} O RHYOLITES FROM YELLOWSTONE: MAGMATIC EVOLUTION BASED ANALYSES OF ZIRCONS AND INDIVIDUAL PHENOCRYSTS. Ilya N. Bindeman y John W. Valley en *Journal of Petrology*, vol. 42, págs. 1491-1517; 2001.

SULFATE OXYGEN-17 ANOMALY IN AN OLIGOCENE ASH BED IN MID-NORTH AMERICA: WAS IT THE DRY FOGS? Bao Huiming, Mark H. Thiemens, David B. Loope y Xun-Lai Yuan en *Geophysical Research Letters*, vol. 30, págs. 1843-1848; 2003.

RARE SULFUR AND TRIPLE-OXYGEN ISOTOPE GEOCHEMISTRY OF VOLCANOGENIC SULFATE AEROSOLS. Ilya N. Bindeman, John M. Eiler, Boswell Wing y James Farquhar en *Earth and Planetary Science Letters* (en preparación, 2006).

Biología sintética

Grupo BIO FAB:
David Baker, George Church, Jim Collins, Drew Endy, Joseph Jacobson, Jay Keasling, Paul Modrich, Christina Smolke y Ron Weiss

Los principios y métodos aprendidos de la ingeniería se aplican a la transformación de la biotecnología, que ha superado la etapa artesanal para convertirse en industria

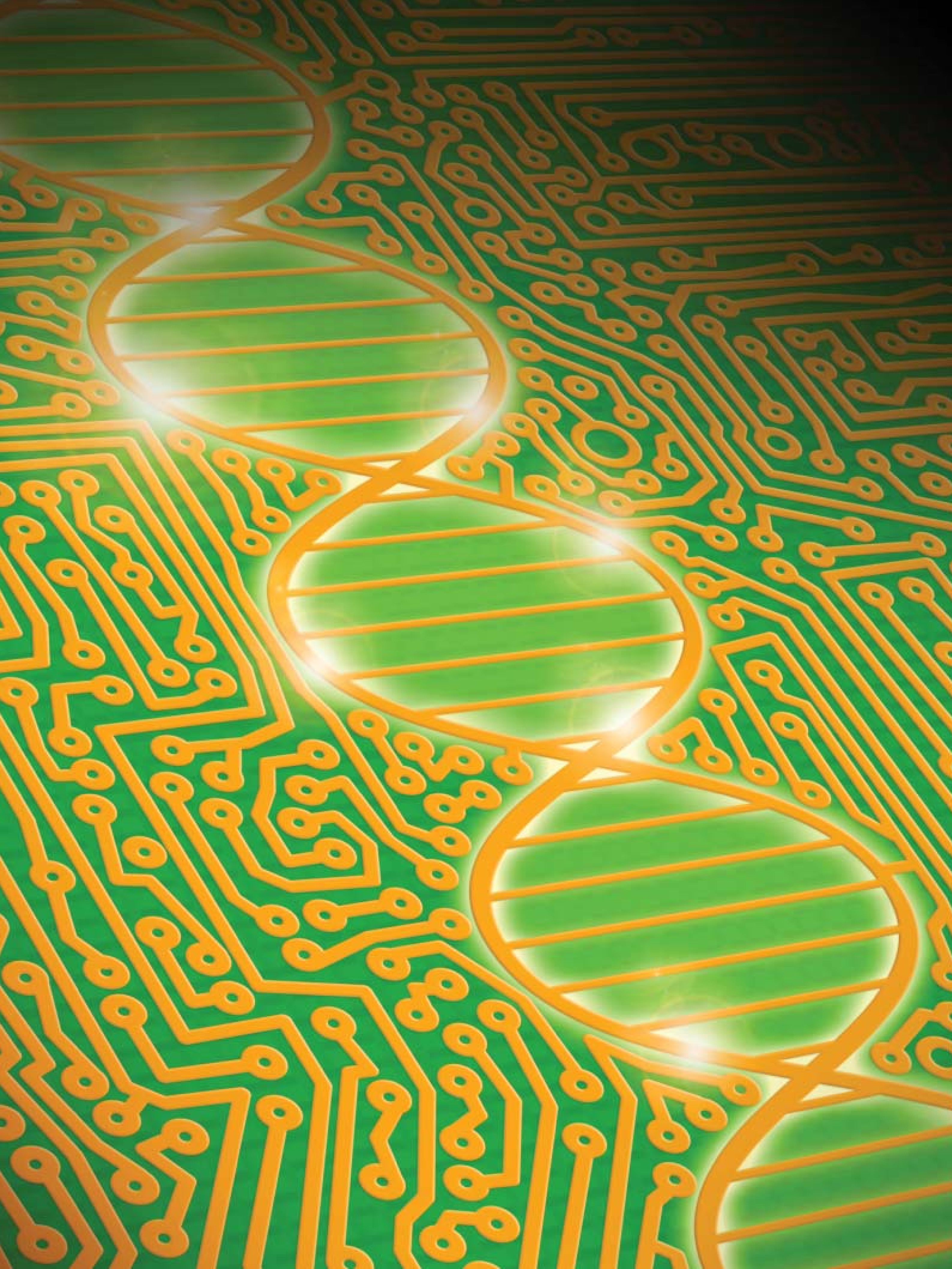
Aunque la expresión "ingeniería genética" viene utilizándose desde hace al menos tres decenios y la técnica del ADN recombinante constituye uno de los pilares de la investigación moderna, la mayor parte del trabajo que los biotecnólogos llevan a cabo con organismos no tiene mucho que ver con la ingeniería. Ello ocurre, en parte, porque la construcción a partir de "componentes" biológicos no ha alcanzado todavía los niveles de estandarización y utilidad que se dan en otros campos de la ingeniería. Y en parte se debe a los métodos y la mentalidad de los biólogos; aunque éstos reciben la poderosa influencia de la técnica.

A principios de 1957 la ingeniería electrónica experimentó una profunda transformación. Jean Hoerni, de Fairchild Semiconductor, una empresa pequeña ubicada en lo que después se convertiría en Silicon Valley, inventó la técnica planar: un sistema de deposición y grabado de capas de metal u otros materiales en obleas de silicio mediante unas plantillas denominadas fotomáscaras. La técnica facilitaba la producción, limpia y sistemática, de circuitos integrados; asimismo, permitía obtener una amplia gama de circuitos mediante el simple cambio del dibujo de la fotomáscara. Poco después, los ingenieros elaborarían sus diseños a partir de bibliotecas de circuitos sencillos, creados por otros, y los combinarían para formar diseños de complejidad creciente y dotados un rango de aplicaciones más amplio.

Hasta entonces, la técnica estándar para la fabricación de un circuito electrónico se basaba en la conexión de sus distintos transistores mediante cables, uno a uno. Era un proceso artesanal con

1. LOS COMPONENTES BIOLOGICOS constituyen la base de una biología sintética inspirada en la ingeniería electrónica.

SLIM FILMS



resultados dispares: un cuello de botella ineludible para la incipiente industria electrónica. La técnica planar, en cambio, siguió mejorando a un ritmo constante; logró avances asombrosos a una velocidad que ha quedado plasmada en la famosa Ley de Moore.

Esta combinación de técnica y metodología para el diseño y fabricación de chips semiconductores (la "chip fab", o fábrica de chips) constituye uno de los paradigmas ingenieriles más exitosos de todos los tiempos, un valioso ejemplo a seguir para otro sector emergente, el de la fabricación de sistemas biológicos.

Los ingenieros genéticos siguen todavía conectando cada "circuito" de forma manual. Según Tom Knight, del laboratorio de inteligencia artificial del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), la falta de estandarización en las técnicas de ensamblaje de secuencias de ADN hace que cada reacción de ensamblaje de ADN constituya, amén de una herramienta para adentrarse en el tema de investigación estudiado, un experimento en sí misma.

La normalización de métodos y componentes para la ingeniería biológica facilitaría el diseño de bibliotecas de componentes compatibles, lo que permitiría subcontratar la fabricación. El desacoplamiento entre la concepción y la manufacturación dejaría vía libre a los bioingenieros para concebir dispositivos cada vez más complejos y aplicar las poderosas herramientas de la ingeniería, como el diseño asistido por ordenador, al manejo de esa complejidad. Con estos objetivos en mente, hemos comenzado a identificar y a desarrollar el equipamiento y las técnicas que sentarían las bases de una "fábrica de sistemas biológicos" ("bio fab"). Asimismo, tratamos de incentivar la consolidación de una comunidad que aplique los mejores principios y métodos de la ingeniería a la biotecnología.

Componentes de calidad

Si los transistores constituyen los componentes básicos de los circuitos electrónicos, sus equivalentes biológicos son los genes: largos fragmentos de ADN cuidadosamente dispuestos. Por tanto, la construcción de circuitos génicos para dispositivos biológicos avanzados requiere un método para fabricar, de forma rápida, fiable y a un precio razonable, extensos segmentos de ADN.

Resumen/Fábricas biológicas

- Una técnica de fabricación flexible y fiable junto con métodos estandarizados y bibliotecas de diseños originaron la industria de los chips semiconductores ("chip fab", o fábrica de chips). Ello facilitó a los ingenieros la creación de dispositivos electrónicos de complejidad y potencia extraordinarias con multitud de aplicaciones.
- De forma análoga, la biología sintética ("bio fab") dotaría a los ingenieros biológicos de la capacidad para concebir y construir dispositivos refinados a partir de componentes biológicos básicos.
- El desarrollo y aplicación de las técnicas de la biología sintética son ya una realidad. También se están resolviendo aspectos referentes a la seguridad e incentivando a los biólogos para que adopten una mentalidad ingenieril.

Hace veinte años, Marvin H. Caruthers, de la Universidad de Colorado en Boulder, continuó los trabajos realizados previamente por otros sobre el desarrollo de un método para la síntesis de hebras sencillas de ADN que aprovechaba las propiedades químicas de éstas. El ADN consta de nucleótidos, que se diferencian por el tipo de subunidad, o base, que contienen: adenina (A), citosina (C), guanina (G) o timina (T). En virtud de la afinidad entre bases, A se empareja con T, y C se empareja con G, para formar los peldaños de la molécula de ADN de doble hebra. Los grupos químicos establecen enlaces entre los pares de bases y entre nucleótidos colindantes a lo largo de cada cadena.

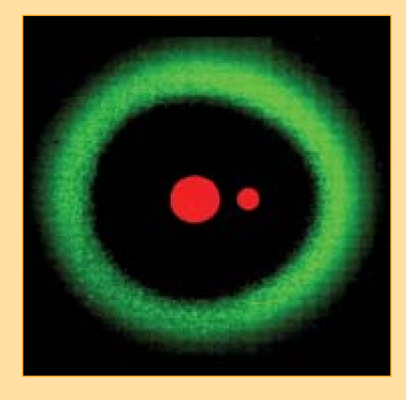
La mayor parte de la síntesis de ADN con fines comerciales sigue apoyándose en el método de Caruthers, o química de fosforamiditas en fase sólida. Comienza con un nucleótido unido a un soporte sólido; una partícula de poliestireno suspendida en un líquido, pongamos por caso. Cuando se expone a un medio ácido, la base del nucleótido se enlaza con un nuevo nucleótido añadido a la disolución. A continuación, ese segundo nucleótido se expone al ácido; otro nucleótido se le une, contribuyendo así al crecimiento de la cadena. A través de la iteración del ciclo se va sintetizando la secuencia de nucleótidos deseada, con una tasa de error aproximada de una base por cada 100.

Por desgracia, muchos de los constructos génicos que los ingenieros se proponen fabricar son de mayor longitud. Un sencillo entramado de genes puede medir varios miles de bases; el genoma de un organismo, aunque sea el de una bacteria, puede contar con varios millones de bases. Así pues, para el desarrollo de métodos de síntesis con mayor rendimiento y tasas de error menores nos hemos inspirado en la naturaleza.

En los seres vivos, la maquinaria biológica (en la que operan la polimerasa y otras enzimas) sintetiza y repara moléculas de ADN a una velocidad de hasta 500 bases por segundo, con tasas de error de alrededor de una base por cada mil millones. Ello representa un avance en el rendimiento global (el cociente entre la velocidad de síntesis y la tasa de error) de un billón de veces si lo comparamos con las mejores máquinas de síntesis de ADN, que añaden una base cada 300 segundos. Además, a la hora de copiar un fragmento de ADN largo (un genoma bacteriano, por ejemplo), hay multitud de polimerasas que operan en paralelo: en 20 minutos, encadenan alrededor de cinco millones de bases.

Uno de los autores (Church) se dispuso a remedar ese mecanismo mediante la adaptación de la técnica, ya desarrollada, de las micromatrices ("microarrays"). Se trata de portaobjetos de gran tamaño sobre los que se han depositado oligonucleótidos (u oligos), hebras sencillas de ADN de longitud reducida (entre 50 y 70 bases). Los oligos se fabrican de forma simultánea, directamente sobre la superficie de la micromatriz (a la que se encuentran unidos adoptando un patrón reticular, cuya densidad puede alcanzar un millón de puntos por centímetro cuadrado); el proceso se basa en la química de las fosforamiditas. A la técnica tradicional hemos añadido unos conectores que, en un momento dado, pueden cortarse, lo que permite liberar determinados oligos de la micromatriz. Cada punto de nuestra micromatriz experimental tiene unas

Dispositivos con vida





Las bacterias programadas para formar dibujos anulares en respuesta a señales procedentes de colonias de células "emisoras" que se muestran en rojo (*izquierda*), amarillo (*centro*) o rosa (*derecha*). Los tapices de bacterias *Escherichia coli* "receptoras" modificadas por ingeniería genética detectan los productos químicos fabricados por las células emisoras que se han colocado entre ellas. Luego, las bacterias receptoras producen proteínas fluorescentes de diversos colores en función de su distancia a las células emisoras, que estiman a partir de la concentración del producto químico. Mediante la variación de la ubicación inicial de las colonias emisoras se obtienen patrones de complejidad creciente. Este sistema multicelular artificial se utiliza para comprender la señalización y la formación de patrones en sistemas celulares naturales, como las que operan durante el desarrollo de un organismo. La misma técnica podría utilizarse en sensores, ingeniería tridimensional de tejidos y biofabricación de materiales mediante organismos programados.

CORTESIA DE RON WEISS *Universidad de Princeton (arriba)*; AARON CHEVALIER/UNIVERSIDAD DE TEXAS EN AUSTIN/UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA, SAN FRANCISCO *(abajo)*

30 micras de ancho; la micromatriz contiene en torno a 10 millones de moléculas de oligo.

A estas hebras las denominamos "oligos de construcción" porque se han diseñado para que sus secuencias se solapen entre sí, de forma que, luego, se ensamblen para elaborar construcciones más largas de ADN, un gen por ejemplo. Los oligos que contengan errores en su secuencia deben eliminarse. Para ello, hemos utilizado dos sistemas de corrección de errores.

El primero utiliza el mismo método de síntesis de la micromatriz para producir "oligos de selección", cuyas secuencias son complementarias con las secuencias de los oligos de construcción. A continuación, liberamos los oligos de selección del portaobjetos y los esparcimos sobre la matriz que contiene los oligos de construcción. Los oligos de selección seguirán las reglas de emparejamiento para unirse, o hibridar, con sus oligos de construcción complementarios y formar un ADN de doble hebra. Luego, identificamos las hebras que contienen errores (cualquier hebra de los oligos de construcción que no se haya emparejadado o cualquier emparejamiento que presente imperfecciones graves) y desprendemos los oligos defectuosos de la matriz.

Importa subrayar, en este contexto, lo siguiente: aun cuando los oligos de selección presenten la misma probabilidad de contener errores que los oligos de construcción (ambos se han fabricado del mismo modo), la probabilidad de que una secuencia errónea de uno de los conjuntos de oligos encuentre una hebra perfectamente complementaria en el otro conjunto es muy pequeña. Por tanto, el empleo de un conjunto de oligos para detectar errores en el otro constituye un método eficaz: se obtienen oligos con un promedio de sólo un error por cada 1300 bases.

Según cabría esperar, los sistemas biológicos se hallan interesados en autorreplicarse con precisa exactitud. Nuestro segundo método de corrección de errores ha bebido en la propia naturaleza. Hace diez años, uno de los autores (Modrich) desentrañó los pormenores del proceso: lo bautizó "MutS, L, H." Cuando dos hebras de ADN hibridan pero el emparejamiento de las bases A-T y C-G no es perfecto, la zona de la doble hebra que presenta el emparejamiento incorrecto no adopta forma de hélice. MutS es una proteína natural que reconoce y se une a estas imperfecciones. Termina por reclutar a otras proteínas, MutL y MutH, para corregir el error. Apoyado en ese sistema, otro de los autores (Jacobson), junto con Peter Carr, del MIT, ha logrado tasas de error de una base por cada 10.000 bases de ADN sintético, precisión suficiente para fabricar pequeñas redes de genes.

Estas técnicas (la síntesis en paralelo de oligos que, en un momento dado, se pueden desprender y la corrección de errores) permiten ensamblar construcciones de ADN largas y casi sin errores y con una celeridad y ahorro



2. BACTERIAS RESPLANDECIENTES nos saludan a través del dispositivo que un equipo de la Universidad de Texas en Austin presentó al concurso iGEM 2004. Incorporaron multitud de componentes génicos receptores de luz y productores de cromatóforos en *Escherichia coli*; convirtieron así una biopelícula en una pantalla biológica reproductora de imágenes inscritas en la superficie mediante la luz. Haciendo honor a la tradición de los programadores informáticos, el primer mensaje de la máquina fue "Hello World".

LA VENTAJA DE LA ABSTRACCION

Los bioingenieros aprovechan los métodos que hicieron que la electrónica integrada a gran escala (EIGS) resultase tan exitosa para la industria de los semiconductores. La estandarización de las técnicas permitió a los ingenieros de chips especializarse en el diseño o la fabricación de circuitos y, así, abordar problemas complejos desde distintos niveles de abstracción. A su imagen, los ingenieros de la biología sintética se enfrentan a la complejidad mediante el uso de jerarquías de abstracción para dejar de lado la información innecesaria. Un biodiseñador que trabaje con sistemas completos debe preocuparse sólo de qué dispositivos incluir y de cómo conectarlos para que desempeñen la tarea deseada, pero no ha de fabricar cada uno de los componentes a partir de cero. Un diseñador de dispositivos debería conocer las funciones y la compatibilidad de cada uno de los componentes que integran el dispositivo, mientras que un ingeniero de componentes debería comprender el funcionamiento interno de cada componente, pero no se encargaría de sintetizar el ADN que constituye su materia prima.

JERARQUIA DE ABSTRACCION

Sistemas

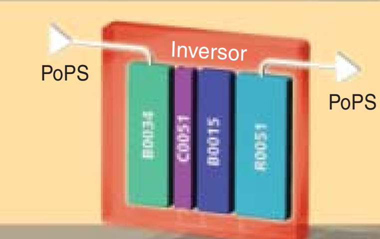
Combinaciones de dispositivos biológicos que llevan a cabo funciones codificadas por seres humanos. Pensemos en un sistema de tres inversores que opera como un oscilador.





Dispositivos

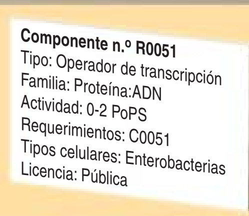
Combinaciones de componentes que llevan a cabo tareas concretas. Un inversor acepta una señal de entrada (“ARRIBA”) y la convierte en una señal de salida opuesta (“ABAJO”). Una unidad estándar para el transporte de señales, la polimerasa por segundo (PoPS), facilita la combinación de dispositivos para formar sistemas.

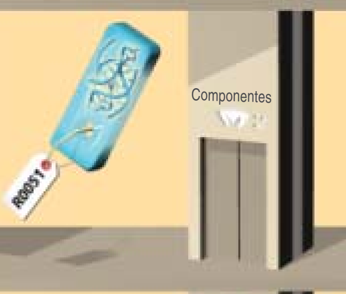




Componentes

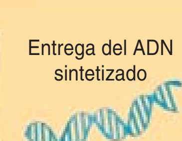
Material génico que codifica funciones biológicas. Un operador de la transcripción como el componente n.º R0051, por ejemplo, corresponde a un fragmento de ADN que opera de forma coordinada con una proteína de unión (en este caso la n.º C0051) para regular la actividad del gen. Componentes prefabricados con especificaciones precisas y listos para ser utilizados se combinan para generar toda una gama de dispositivos.





ADN

Secuencias para los componentes génicos. Los diseñadores de componentes las especifican, se sintetizan en otro lugar y, luego, se liberan. Las técnicas de síntesis rápidas y con tasas de error mínimas convierten la fabricación de ADN a la carta en un proceso rápido y fiable.





SLIM FILMS

desconocidos. Ofrecen, por tanto, los fundamentos para una fabrica biológica. Además, lo mismo que sucedió con la litografía de chips semiconductores, tales procesos seguirán refinándose. ¿Qué podemos fabricar?

La naturaleza, en versión corregida y mejorada

Uno de nuestros primeros objetivos consiste en utilizar la plataforma de biología sintética para explorar nuevas terapias. Keasling y Baker, coautores del articulo, dirigen laboratorios implicados en el desarrollo de tratamientos para dos de las enfermedades más insidiosas que asolan a la humanidad: la malaria y el sida. Aunque nos centramos en terapias distintas, el trabajo de ambos grupos se apoya, en extensa medida, en la capacidad para sintetizar fragmentos de ADN largos y precisos. Estos proyectos muestran cómo los métodos de la biología sintética cambiará la forma en que los investigadores biomédicos acometen el desarrollo de nuevos tratamientos.

En el caso de la malaria, existe ya un tratamiento que elimina del cuerpo infectado el parásito. Nos referimos al C-15 sesquiterpeno, o artemisina, un compuesto natural que produce la planta del ajenjo silvestre (*Artemisina annua*), abundante en el norte de China. Sin embargo, la producción de esos árboles es insuficiente para que el fármaco llegue a todas partes a un precio asequible. El grupo de Keasling ha venido trabajando durante los últimos cinco años para copiar el conjunto de genes, o ruta génica, responsable de la síntesis de la artemisina

en el árbol, insertarlos en levaduras y producir el compuesto en cantidades industriales.

Una vez en el interior de la levadura, la ruta se modifica para que opere con mayor eficacia que en la planta originaria. Hasta la fecha, hemos rediseñado subconjutos básicos de los genes de "la ruta del mevalonato" para producir amorfadieno (un precursor de la artemisina) con un rendimiento 100.000 veces superior al de la ruta original en bacterias. Para obtener un rendimiento aún mayor (que convierta el fármaco en un producto ampliamente asequible), será preciso rediseñar la ruta entera de la artemisina de forma integrada.

La ruta completa consta de nueve genes. Cada uno mide una longitud media de unas 1500 bases de ADN. Cada nueva versión de la ruta que construimos contiene, por tanto, unas 13.000 bases. La obtención de variantes de cada gen de la ruta permitiría establecer las combinaciones más rentables. Sin embargo, la fabricación de sólo dos variantes de cada gen significaría la síntesis de 2^9 o, lo que es lo mismo, de 512 construcciones distintas, para un total de alrededor de seis millones de bases de nucleótidos. Con las técnicas al uso para la síntesis del ADN este objetivo supone un reto imponente. La técnica de las micromatrices, en cambio, permite alojar toda esa cantidad de ADN en un solo chip de ADN.

El mismo método que hace posible la producción a gran escala de redes génicas puede aplicarse a la síntesis de proteínas nuevas: por ejemplo, nuevos catalizadores para reacciones de síntesis o para la recuperación ambiental de vertidos residuales, y enzimas específicas para la terapia génica o para la destrucción de patógenos. El grupo de Baker está desarrollando métodos computacionales para el diseño de nuevas estructuras proteicas de este tipo. Dos de estas estructuras remedan características esenciales de la superficie del virus del sida; se están ensayando como posibles vacunas.

Persiste un problema duro: los programas de cálculo, poco refinados todavía, no garantizan que la proteína diseñada desarrolle la función deseada. Con todo, los ordenadores generan decenas o cientos de estructuras prometedoras que merecería la pena ensayar. Convertir todas ellas en secuencias génicas requeriría la síntesis de cientos de miles de bases de ADN, una opción demasiado difícil y cara para la técnica actual, pero al alcance de una fábrica de biología sintética de primera generación.

Estos proyectos de síntesis de ADN y proteínas dirigidos contra la malaria y el sida ilustran una metodología que se aplicaría a una gama más amplia de enfermedades, entre ellas las nuevas amenazas. Así, mediante la combinación de los métodos de secuenciación de ADN de alta velocidad y bajo coste [*véase* "El genoma personalizado", por George M. Church; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, marzo de 2006] con la capacidad de producción de la biología sintética, un virus nuevo como el SARS o una cepa de la gripe nueva se caracterizarían en un tiempo razonable, de modo que la preparación de vacunas contra estos patógenos (basadas en las proteínas de los mismos) sería más rápida que en la actualidad.

Por supuesto, la biología sintética trasciende la mera colección de técnicas de síntesis más rápidas. Corresponde a una nueva concepción sobre las máquinas biológicas que ya existen y sobre la construcción de otras nuevas, que adopta el lenguaje y los métodos de la ingeniería.

Bioladrillos

En 2000, Michael Elowitz y Stanislas Leibler, entonces en la Universidad de Princeton, junto con uno de nosotros (Collins), y Tim Gardner y Charles Cantor, de la Universidad de Boston, construimos, a partir de componentes biológicos, los primeros elementos de circuito: un oscilador cíclico y un conmutador. Desde hacía un cuarto de siglo se sabía que los organismos utilizan ese tipo de circuitos para regular su propia actividad génica. Los esfuerzos de nuestros dos equipos representaron el primer éxito en la fabricación de circuitos biológicos artificiales funcionales.

El significado de dicha expresión queda bien reflejado en el oscilador cíclico de Elowitz y Leibler. Comenzó siendo un intento de construir un reloj biológico sintético, con el fin de aumentar el conocimiento sobre los relojes naturales que operan en los sistemas biológicos. Su circuito básico constaba de un anillo de ADN, o plásmido, que contenía tres genes: *tetR*, *lacI* y λ *cI*, que codifican las proteínas TetR, LacI y λ cI, respectivamente. Para que un gen se traduzca a una proteína, la enzima polimerasa debe unirse primero a una región de la hebra de ADN denominada promotor, que se encuentra curso arriba del gen (antes del lugar de inicio de la transcripción). Luego, la polimerasa transcribe el gen en un ARN mensajero que, por fin, se traduce en una proteína. Si la polimerasa no se une al promotor, el gen no se transcribe, ni, por consiguiente, se sintetiza la proteína.

Elowitz y Leibler se las ingeniaron para que cada uno de los productos proteicos de los tres genes del circuito se uniese de forma selectiva a las regiones promotoras de los otros. Así, la proteína LacI se uniría al promotor de *tetR*, mientras que la proteína λ cI se uniría al promotor del gen *lacI* y TetR se uniría al promotor de λ *cI*.

Tales interrelaciones mediante, el producto proteico de un gen impide la unión de la polimerasa al promotor de otro gen. En consecuencia, la síntesis de las tres proteínas acontece con arreglo a un ciclo oscilatorio: la abundancia de la proteína LacI reprime la actividad del gen *tetR*; a continuación, la ausencia de la proteína TetR promueve la activación del gen λ *cI*, que, a su vez, reprime la producción de LacI, y así sucesivamente.

Los productos proteicos de este ciclo se vinculan a un gen que estimula la síntesis de una proteína fluorescente verde; el circuito completo se inserta en bacterias. La oscilación del dispositivo se observa conforme las bacterias se encienden y se apagan, algo así como las luces del arbolillo de Navidad. De forma análoga, la versión más reciente del conmutador génico del grupo de Collins se utiliza en la programación de bacterias que detectan daños en el ADN celular y, luego, dan parte de sus hallazgos mediante la adopción de diversos ordenamientos sobre un tapiz fluorescente verde, o biopelícula.

Quizás el aspecto más sorprendente de estos circuitos biológicos sintéticos es que sus funciones son idénticas a las de los primeros circuitos que los ingenieros eléctricos construyen cuando quieren ensayar un nuevo proceso para la fabricación de chips semiconductores. Los ingenieros saben que los componentes básicos (un

Síntesis segura

La exploración de las múltiples posibilidades de la biología sintética para la medicina, la fabricación de nuevos materiales, los sensores, la recuperación de vertidos y la producción de energía acaba sólo de empezar. Igual que cualquier empresa que merezca la pena, conlleva riesgos. Los sistemas biológicos se distinguen por su capacidad para evolucionar y replicarse; ello genera una preocupación lógica sobre la posibilidad de que los "dispositivos biológicos" provoquen daños, involuntaria o deliberadamente.

Hace tres largos decenios se celebró la famosa conferencia de Asilomar para abordar los problemas que parecían cernirse en torno a la entonces novedosa técnica del ADN recombinante. Por primera vez, se podía extraer un gen individual de un organismo e insertarlo en otro, produciendo combinaciones génicas que no existían en la naturaleza. Esta constituye hoy una herramienta esencial en los laboratorios de biología molecular, en parte, porque las directrices que surgieron en Asilomar disiparon los temores sobre el empleo de ADN recombinante.

La preocupación en torno a las técnicas de la biología sintética no constituye, pues, ninguna novedad. Aun así, nuestra comunidad se empeña en seguir discutiéndolo. En la conferencia Biología Sintética 2.0, celebrada en mayo, un plantel de científicos y de expertos en ética abordaron las implicaciones de la genómica sintética. Sus conclusiones, así como las conclusiones de un estudio sobre los riesgos, beneficios y posible necesidad de salvaguardias que duró 15 meses (financiado por la Fundación Alfred P. Sloan), estarán disponibles en la Red en los próximos meses, en la dirección www.syntheticbiology.org.

Evidentemente, los científicos pueden adoptar desde este mismo instante todas las precauciones, tales como trabajar en laboratorios de bioseguridad protegidos, y respetar los mismos códigos éticos que han funcionado durante 30 años. Por supuesto, el problema no es asegurar que los investigadores se comporten de manera responsable, sino que el acceso generalizado a las prestaciones de la síntesis de ADN pueda facilitar a los malhechores la creación, por ejemplo, de nuevos patógenos letales. Esto ha impulsado a uno de nosotros (Church) a proponer un método de seguimiento del grado de cumplimiento de las normas: incluiría un registro del personal que trabaja en biología sintética (del mismo modo en que los investigadores que trabajan hoy con los "agentes seleccionados" están registrados por el gobierno de los EE.UU.), así como un sistema de vigilancia de las compras de organismos de diseño, equipamiento y materiales precursores para la biología sintética.



Los viales de "bioladrillos" contienen secuencias de ADN, componentes básicos para la ingeniería biológica. Su utilización es segura incluso en los laboratorios con el nivel de bioseguridad más bajo.

Además, la propia biología sintética constituiría el sistema de seguridad por excelencia, merced al exquisito grado de control que admite. La mayoría de las aplicaciones que hemos descrito no supondrían, en ningún momento, el contacto directo de los organismos sintéticos con el entorno, pero, si se diese el caso, estos organismos podrían crearse con una codificación génica distinta de la de los organismos naturales, lo que haría imposible el intercambio de genes con otras formas de vida. Un dispositivo biológico sintético podría diseñarse para que se autodestruyese tras un número determinado de divisiones celulares o para que su vida dependiera de sustancias que no se encuentran en la naturaleza. Se podrían inscribir improntas génicas en cada "bioladrillo" para identificar y seguir el rastro de los organismos fabricados. En otras disciplinas ingenieriles, la capacidad para construir dispositivos de mayor precisión proporciona un mayor grado de seguridad (por ejemplo, en los sistemas de control de vuelo trirredundantes de los aviones). En nuestra opinión, esto mismo quizá sea válido también para los sistemas biológicos sintéticos.

oscilador o un interruptor) son, desde el punto de vista lógico, herméticos. Una construcción fiable y precisa de estos componentes facilita la fabricación de circuitos de mayor complejidad. Una vez los ingenieros biológicos logren despreocuparse de los elementos de construcción biológica básicos, podrán embarcarse en productos más refinados, como sistemas multicelulares, diseños bidimensionales y tridimensionales, y dispositivos cuya función no sea biológica.

Weiss, uno de los autores, construyó un prototipo de un sistema multicelular que reconoce un compuesto químico determinado y luego informa de la presencia de éste mediante la emisión de una señal visible. Podría aplicarse, por ejemplo, a la detección de explosivos u otras sustancias. Esta máquina biológica permite programar millones de células bacterianas para que se comuniquen entre sí mientras cumplen su cometido y emitan señales luminosas con arreglo a patrones diversos.

Inspirado por estos primeros ejemplos, Endy (otro coautor del artículo), junto con Knight y Randy Rettberg, del MIT, está desarrollando una biblioteca de componentes biológicos similar a las bibliotecas con que cuentan los diseñadores de chips. Este Registro de Componentes Biológicos Estándar debería facilitar la realización de una amplia gama de proyectos de construcción biológica; esperamos que otros contribuyan a la biblioteca con nuevas aportaciones. Hasta la fecha, el registro contiene más de 1000 "bioladrillos", que incluyen multitud de componentes análogos a los electrónicos (inversores, interruptores, contadores, amplificadores) y componentes que reciben una señal o mandan una señal de salida a una pantalla. También hemos definido una unidad para el transporte de señales: la polimerasa por segundo o PoPS (vendría a ser análoga a la corriente que circula por un hilo conductor que conecta dos componentes electrónicos); facilita a los

SAM OGDEN

bioingenieros sintéticos la combinación y reutilización de los dispositivos génicos.

Para demostrar el poder del proyecto de biología sintética y sembrar el germen de la nueva disciplina, el grupo del MIT dictó en 2003 el primer curso sobre ingenierías relacionadas con la biología sintética. El curso se transformó en una competición anual, con la participación de decenas de universidades, entre ellas la Universidad de Valencia y la Universidad Politécnica de Valencia. Durante su corta existencia, el Concurso Internacional de Máquinas Diseñadas Genéticamente (iGEM) ya ha generado varios dispositivos celulares, entre los que se incluyen biopelículas que registran y muestran fotografías, así como células programadas que reciben señales y operan a modo de interruptores ante señales proporcionadas por moléculas de tamaño reducido, como la cafeína.

Otra de nuestras aportaciones al iGEM (desarrollada por Smolke, Collins y Church) consistía en un contador digital que operaba mediante una serie de fragmentos de ADN. Veinte de estos bits de ADN bastarían para contar y discriminar entre un millón (2^{20}) de estados celulares. La técnica puede incorporarse en sensores que, a su vez, se hallarían conectados a rutas metabólicas modificadas por ingeniería genética, como la versión optimizada del grupo de Keasling para la producción de artemisina. Así, la producción del fármaco se incrementaría con sólo apretar un interruptor.

Biología sintética

Cuando los autores de este artículo acometimos la creación de una fábrica biológica, no disponíamos de ningún método para producir de forma precisa, rápida y barata grandes constructos de ADN. Hoy en día, el método en cuestión constituye una más de las diversas técnicas disponibles en la cada vez más amplia caja de herramientas del ingeniero biológico. Estamos progresando en el diseño de dispositivos biológicos para ordenadores, para luego, en una última etapa, "darles forma biológica", algo parecido a la planificación y posterior impresión de los chips de silicio.

Igual que en los circuitos de semiconductores, este enfoque presenta una ventaja añadida: facilita la optimización de las interacciones entre los componentes y la anticipación de posibles fallos. Esta capacidad resulta cada vez de mayor utilidad, conforme aumenta la complejidad de los sistemas creados. Otra ventaja del diseño abstracto es que, en la práctica, un ingeniero biológico no necesita construir cada componente a partir de cero, ni siquiera debe saber cómo opera cada uno de ellos internamente; le basta con saber que funcionan de forma fiable.

Los estudiantes que participan en el concurso iGEM quizá representen la primera generación de ingenieros biológicos entrenados desde el inicio de su carrera para considerarse a sí mismos biólogos e ingenieros a la vez. Conseguir que un número mayor de biólogos piensen como ingenieros informáticos y atraer a más ingenieros hacia la biología constituye uno de los desafíos más importantes para el futuro inmediato, sobre todo cuando se trata de compartir componentes.

Hasta ahora, la biotecnología ha estado en manos de equipos autónomos que trabajaban en aplicaciones concretas, como la producción de un medicamento. En el futuro, la técnica biológica requerirá que numerosos grupos de investigación contribuyan al desarrollo de subsistemas. Esperamos que la biología sintética facilite esa progresión y ayude a incentivar avances tan revolucionarios como los logrados en la industria de los semiconductores.

Los comienzos de la biología sintética

Un grupo de empresas y organizaciones aplican los principios y herramientas de la ingeniería a la fabricación de sistemas biológicos con fines comerciales. El concepto biología sintética se halla cada vez más cerca de convertirse en realidad.

COMPAÑIA	ESPECIALIDAD
BioBricks Foundation Cambridge, Massachusetts	Promoción de herramientas gratuitas, estándares y componentes para la ingeniería biológica
Blue Heron Biotechnology Bothell, Washington	Síntesis de ADN
Amyris Biotechnologies Emeryville, California	Ingeniería de rutas metabólicas para la producción de medicamentos en microorganismos
Codon Devices Cambridge, Massachusetts	Construcción de dispositivos biológicos
Foundation for Applied Molecular Evolution Gainesville, Florida	Generación de nuevas proteínas y materiales
Synthetic Genomics Rockville, Maryland	Ingeniería genética de microorganismos para la producción de combustibles

Los autores

En el grupo BIO FAB colaboran **David Baker**, de la Universidad de Washington, **George Church**, de la facultad de medicina de Harvard, **Jim Collins**, de la Universidad de Boston, **Drew Endy** y **Joseph Jacobson**, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, **Jay Keasling**, de la Universidad de California en Berkeley, **Paul Modrich**, de la Universidad Duke, **Christina Smolke**, del Instituto de Tecnología de California, y **Ron Weiss**, de la Universidad de Princeton. La multiautoría de este artículo refleja la naturaleza multidisciplinar de la ingeniería biológica.

Bibliografía complementaria

FOUNDATIONS FOR ENGINEERING BIOLOGY. Drew Endy en *Nature*, vol. 438, págs. 449-453; 24 de noviembre de 2005.

LET US GO FORTH AND SAFELY MULTIPLY. George Church en *Nature*, vol. 438, págs. 423; 24 de noviembre de 2005.

ADVENTURES IN SYNTHETIC BIOLOGY. Drew Endy, Isadore Deese, the M.I.T. Synthetic Biology Working Group y Chuck Wadey.

Historia de la genética en México

En la primera mitad del siglo XX, el mendelismo llegó a México a través de programas de mejora vegetal. En la segunda mitad, el creciente interés por los efectos de las radiaciones extendió la genética a la investigación biomédica

Ana Barahona

La genética constituye la ciencia por antonomasia de nuestro tiempo. Aunque hunde sus raíces en el siglo XIX, cuando Gregor Mendel propuso el mecanismo de herencia de los caracteres, su verdadero desarrollo comienza en el siglo XX, con el redescubrimiento de las leyes de Mendel en 1900 por Hugo de Vries y Carl Correns. Desde entonces, la genética ha progresado a un ritmo vertiginoso.

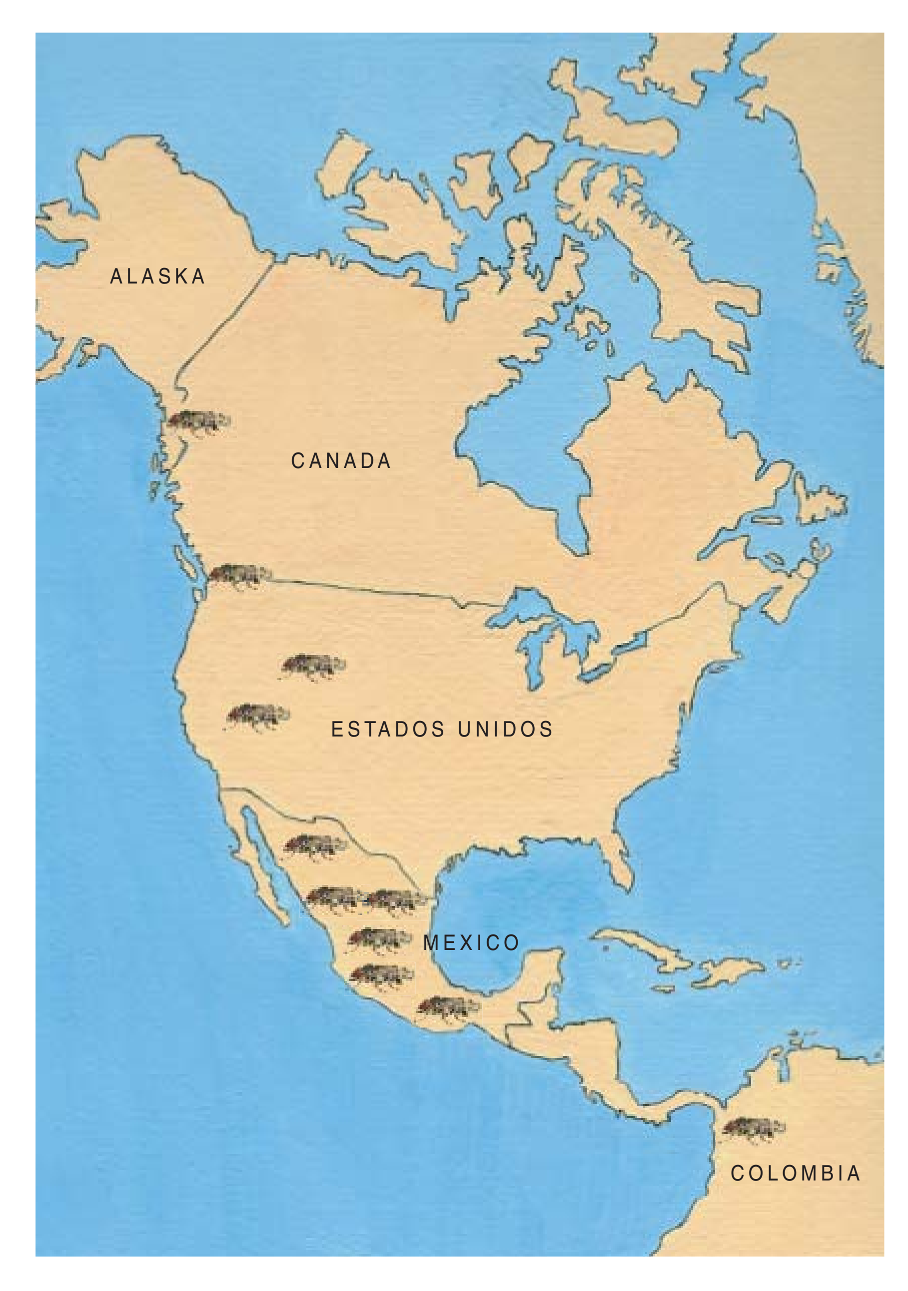
El conocimiento actual de los genes, su naturaleza y mecanismo de acción, junto con el desarrollo de nuevas técnicas de análisis, ha arrojado luz sobre el tratamiento de algunas enfermedades y ha abierto nuevas vías para la resolución de problemas derivados de la superpoblación. El éxito del Proyecto Genoma Humano —idea que se ha extendido a otras especies— radica en sus posibles aplicaciones: prevención y tratamiento de enfermedades hereditarias, aumento de la producción agrícola, avícola y ganadera, etcétera. Sin lugar a dudas, la genética tendrá mucho que decir también en el siglo que acabamos de empezar.

Para comprender el estado actual de una disciplina científica resulta imprescindible conocer su historia. A través de la investigación de su trayectoria descubrimos las cuestiones pendientes, acotamos conceptos y conocemos las posibilidades de las técnicas empleadas. No suele abundar ese tipo de trabajo en la periferia de los centros del saber, expresión que designa los países de escasa creación de ciencia. Esta tendencia comienza invertirse con el creciente interés por el desarrollo científico en diversos países de Hispanoamérica.

En ese contexto debe entenderse el proyecto sobre la institucionalización de la genética en México, que hemos acometido en colaboración con Susana Pinar, del Instituto de Historia del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y Francisco J. Ayala, de la Universidad de California en Irvine.

Al abordar las instituciones relacionadas con la genética, partimos del supuesto que la ciencia constituye un fenómeno social. La aceptación o rechazo de nuevas teorías, así como el uso o la introducción de técnicas novedosas, no

1. DISTRIBUCION de *Drosophila pseudoobscura* desde Canadá hasta América del Sur.



dependen sólo de su interés propio, sino también de su percepción por la comunidad en un momento determinado. Este tipo de reconstrucción histórica permite entender, por un lado, la formación de los conceptos y las teorías de la ciencia genética, y, por otro, el establecimiento y consolidación de las instituciones.

El proyecto prestó atención particular a la agricultura, es decir, a la mejora vegetal, y a la medicina. En 1939, llegó exiliado a México un importante contingente de biólogos españoles, que se integraron, sobre todo, en la Escuela Nacional de Agricultura (ENA) y en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional (IPN). Pero, en rigor, la institucionalización de la genética no llegó hasta 1960, cuando Alfonso León de Garay creó el programa de genética y radiobiología dentro de la Comisión Nacional de Energía Nuclear.

La genética en la agricultura

La genética mendeliana se introdujo en los EE.UU. y otros países a través de la agricultura, a finales del siglo XIX y comienzos del XX. De acuerdo con su actitud pragmática, los expertos estadounidenses en mejora vegetal y animal incorporaron el mendelismo con mayor rapidez que otros grupos académicos. Los trabajos sobre la mejora del maíz influyeron y se beneficiaron de la conjunción entre el mendelismo y el estudio de los caracteres cuantitativos. Así, hacia finales de 1910, inmersos en la búsqueda de los patrones hereditarios de los caracteres cuantitativos, George H. Shull, Edward M. East y Donald F. Jones obtuvieron maíz doble híbrido, uno de los mayores éxitos de la investigación llevada a cabo en los Estados Unidos.

El desarrollo de la genética estuvo marcado por el interés económico que su introducción en la agricultura (incremento de las cosechas) suponía para las grandes empresas. Por ello se diseñaron programas que impulsaron la introducción del maíz híbrido en México y Colombia, países en donde tuvo que competir con el maíz de polinización abierta. Se produjo así la exportación de técnicas y conocimientos agrícolas desde su lugar de origen, los EE.UU., a México y otros países periféricos. En México tomaron una dirección propia para adaptarse a las necesidades locales.

En los dos primeros decenios del siglo XX, las publicaciones médicas y los libros de texto de biología mexicanos hablaban ya de "leyes de la herencia" o de "hipótesis sobre la herencia". Sin embargo, este conocimiento no promovió la creación de ningún programa de investigación en genética. Hasta los años treinta, la genética no se introdujo realmente en la agricultura mexicana. Desde el decenio siguiente, tomaría una fuerza y un empuje aún mayores.

Con la Revolución Mexicana (1910-1917) llegó la renovación de las condiciones de los campesinos. La guerra y sus secuelas deterioraron la economía y, en particular, la agricultura. La reforma agraria se expresó en los programas políticos que los gobiernos priístas diseñaron para la recuperación del campo. Consideraron la educación un agente impulsor básico: se fomentó la formación de agrónomos y técnicos mediante la creación de la ENA, que en 1907, durante la presidencia de Porfirio Díaz (1877-1911), pasaría a formar parte de la Secretaría de Agricultura y Fomento.

ALDI DE OYARZABAL (*mapa*)

La ENA y el movimiento agrarista

La creación de la ENA se remonta al siglo XIX. En 1832, el Hospicio de Santo Tomás, en el Distrito Federal, se transformó en la primera Escuela de Agricultura por decreto gubernamental. Allí se impartirían cursos de botánica, agricultura práctica y química aplicada. Las disensiones políticas forzaron su cierre. Tras un intento infructuoso de reabrirla en 1843, hubo que esperar hasta 1850 para la creación de la nueva Escuela de Agricultura, ahora en el Colegio de San Gregorio, también en el Distrito Federal. De su fusión con la Escuela Veterinaria nacía, en 1853, la Escuela Nacional de Agricultura y Veterinaria. En 1854 se trasladaría al antiguo convento de San Jacinto, en el Distrito Federal, propiamente como ENA.

En 1861, durante el gobierno de Benito Juárez, se publicó la "Ley Orgánica de la Instrucción Pública", primera en su género y según la cual la ENA pasaba a depender de la Secretaría de Instrucción Pública, para depender, desde 1907, de la Secretaría de Agricultura y Fomento. Cerrada durante los años de la primera contienda mundial, en 1923 se trasladó a la ex hacienda de Chapingo, en el estado de México, donde ha permanecido hasta la fecha como Universidad Autónoma de Chapingo. En su definitiva instalación adoptó la divisa: "Aquí se enseña a explotar la tierra, no a los hombres".

A lo largo de su existencia, la ENA ha contribuido al desarrollo y consolidación de la enseñanza de la agricultura en México. En sus aulas se formaron los cuadros técnicos que trabajarían en colaboración con las comunidades agrícolas, combinando su preparación científica con el conocimiento local de los campesinos y orientando las políticas agrarias.

La preocupación por la mejora de las técnicas agrícolas se mantuvo viva desde principios del siglo XX. En cambio, la investigación destinada a aumentar la producción de alimentos no arrancaría hasta los años treinta, en particular con la administración de Lázaro Cárdenas del Río. En el decenio siguiente, cobraría especial brío a través de la figura de Edmundo Taboada Ramírez (1906-1983), ingeniero agrónomo.

Egresado de la ENA de Chapingo, Taboada realizó estudios de posgrado, durante el bienio 1932-1933, en la Universidad de Cornell sobre genética vegetal y en la de Minnesota sobre parasitología vegetal. En la segunda trabajó con E. C. Stackman centrado en el chahuixtle del trigo. A su regreso a México fue nombrado jefe de la Estación Agrícola Experimental del Yaqui, en Sonora. En 1936 se incorporó a la ENA. En la Escuela Nacional de Agricultura ocupó la cátedra de genética vegetal y aplicada. Escribió unos *Apuntes de Genética*, donde presentaba con claridad la teoría cromosómica de la herencia y las leyes de Mendel.

Sostenía Taboada que la investigación básica era imprescindible para impulsar el campo mexicano. Además, el rigor de un método experimental, basado en las leyes de la herencia, propiciaría el desarrollo científico de la agronomía. La genética se aplicó a la obtención de líneas puras de los cultivos nativos, a la obtención de nuevas variedades mediante hibridación y a la mejora (también mediante hibridación) de las variedades creadas, de otras variedades nativas preexistentes y de variedades importadas. Taboada logró así desarrollar el maíz "estabilizado", un cultivo ampliamente utilizado por los campesinos, ya que, a pesar de no ofrecer un gran rendimiento, podía reutilizarse en sucesivas generaciones sin costo adicional.

Durante el gobierno de Cárdenas, Taboada se rodeó de un grupo al que formó en campos experimentales de la Secretaría de Agricultura. En línea con el pensamiento revolucionario de Zapata, Cárdenas vinculaba el crecimiento de la producción agraria mexicana al cambio de las estructuras agrarias, a la transformación de latifundios en cooperativas de campesinos y jornaleros.

La revolución verde

Al comenzar los años cuarenta, con la llegada al gobierno de Manuel Avila Camacho (1940-1946), resurgió la orientación capitalista en la política agraria. Se pretendía incrementar la producción del próspero

ALDI DE OYARZABAL (*mazorca*); CARLOS GUEVARA (*ENA*)



Laboratorio de Termoluminiscencia
U.A.M. Iztapalapa
Dr. Juan Azorín

Laboratorio de Investigación y Desarrollo
de Dosímetros TL y LL, ININ
M. C. Juan Azorín

Laboratorio de Fuentes de Irradiación
y Dosimetría

Laboratorio de Bioquímica
Radiogenética y Serología
Dra. Virginia Tiburcio

Laboratorio de Genética Cuantitativa y de Poblaciones

Laboratorio de Genética
Facultad de Ciencias
U. A. de Baja California Norte
Dr. Víctor M. Salceda

Laboratorio de Drosophila
Escuela de Ciencias Químicas Biológicas,
U.A.G., Guerrero
Dr. Víctor M. Salceda

Laboratorio de Química Bioinorgánica,
Facultad de Química, UNAM
Dra. Mª Esther de la Rosa

Centro de Estudios Académicos
sobre Contaminación Ambiental
Universidad Autónoma de Querétaro
Dr. Rafael Villalobos

Centro de Investigación en Genética y Ambiente
Universidad Autónoma de Tlaxcala
Dr. Rafael Villalobos

Laboratorio de Genética
C.I.N.V.E.S.T.A.V., I.P.N., Yucatán
Dr. Víctor M. Salceda

Laboratorio de Mutagénesis Ambiental
Universidad Veracruzana
Dr. Rafael Villalobos

División de Ciencias Biológicas
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
Dr. Rafael Villalobos

Laboratorio de Genética
y Radiobiología
de Drosophila
Dr. Rodolfo Félix

Laboratorio de Genética de Drosophila
Colegio de Posgraduados Chapingo
Dr. Víctor M. Salceda

Laboratorio de Drosophila
U.A.A. Antonio Narro, Coahuila
Dr. José Espinoza

Laboratorio de Citogenética
ENEP Iztacala, UNAM
M. C. Saúl Flores

Laboratorio de Radiobiología
y Genética
Instituto de Biología, UNAM
Dr. Rafael Villalobos

Laboratorio de Drosophila
Centro de Ciencias de la Atmósfera, UNAM
Dra. Judith Guzmán

Laboratorio de Citogenética
Ambiental, Centro de Ciencias
de la Atmósfera, UNAM
Dra. Sandra Gómez

Laboratorio de Genética
Instituto de Estudios
Médicos y Biológicos,
UNAM
Dr. Rafael Villalobos

Laboratorio de Citogenética
y Radiobiología de Vegetales
Dr. Rafael Villalobos

Laboratorio de Genética
Facultad de Ciencias, UNAM
M.C. Olga Olvera

Laboratorio de Genética
Facultad de Ciencias, UNAM
Dra. Rosario Rodríguez
Dra. Patricia Ramos

Laboratorio de Genética
de Investigaciones Biológicas,
Universidad Autónoma
del Estado de Hidalgo
Dr. Juan Carlos Gaytán

Laboratorio de Citogenética
y Mutagénesis
ENEP Zaragoza, UNAM
Dr. Mario Altamirano

Laboratorio
de Comportamiento Animal
U.A.M. Xochimilco
Dr. Avedis Aznaburian

Laboratorio
de Genética Humana
Hospital de Neurología
Dr. Héctor Figueroa

Laboratorio de Genética Toxicológica
ENEP Iztacala, UNAM
M.C. Mª Eugenia Heres

Laboratorio de Genética Evolutiva
U.A.M. Iztapalapa
M.C. Mª de los Angeles Aguilar

Laboratorio de Fitogenética
Instituto de Biología, UNAM
Dra. Guadalupe Palomino

Laboratorio de Biología Celular
U.A.M. Iztapalapa
Dr. Miguel Betancourt

Laboratorio de Genética de la Desnutrición
U.A.M. Iztapalapa
Dra. Rocío Ortiz

Laboratorio de Citogenética
de Plantas
Instituto de Biología, UNAM
Dr. Pedro Mercado

Programa de Filosofía
y Metodología
de las Ciencias
U.A.M. Xochimilco
Dr. Avedis Aznaburian

Laboratorio de Genética Humana
Universidad Autónoma de Puebla
Dr. Alfonso León de Garay

Laboratorio de Metabolismo de Mutágenos
Químicos Ambientales,
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
Dr. Javier Espinoza

Laboratorio Ecología Costera
Instituto de Ciencias del Mar
y Limnología, UNAM
Dra. Viveane Solís

Laboratorio de Genética y Radiobiología
de Mamíferos

Laboratorio
de Genética
y Radiobiología
Humanas
Dr. Alfonso León de Garay

Laboratorio de Biología Celular
Instituto de Fisiología Celular, UAM
Dr. Jesús M. León

Laboratorio de Biología del Desarrollo
Instituto de Investigaciones
Biomédicas, UNAM
Dra. Cristina Cortinas

Laboratorio de Toxicología Genética,
Instituto Nacional de Pediatría
Dr. Javier Espinoza

Laboratorio de Microbiología Acuática
Instituto de Ciencias del Mar
y Limnología, UNAM
Dr. Jorge Romero

Laboratorio de Zooplancton
U.A.M. Iztapalapa
Mª del Carmen Maldonado
y Enrique Ayala

Laboratorio de Genética
de Organismos Acuáticos
Instituto de Ciencias del Mar
y Limnología, UNAM
Dr. Manuel Uribe

Laboratorio de Genética
Animal, Instituto de Ciencias
del Mar, UNAM
Dr. Alfredo Laguarda

Laboratorio de Genética
y Radiobiología
de Invertebrados
Acuáticos
Dr. Alfredo Laguarda

Laboratorio de Citogenética
Centro de Investigación Científica, Yucatán
Dr. Isidro Castorena

Laboratorio de Genética Toxicológica
Instituto de Estudios Médicos y Biológicos
Dra. Patricia Ostrosky

Laboratorio de Genética
Universidad del Mar,
Oaxaca
Dr. Guadalupe Tenorio

Laboratorio de Genética Molecular

Laboratorio de Polimorfismos P450,
CINVESTAV-Col. México
Dr. Guillermo Elizondo

Laboratorio de Genética
de Mamíferos, Colegio
de la Frontera Sur, Chiapas
Dra. Mª del Carmen Lorenzo

Laboratorio de Ecología
de Equinodermos
Instituto de Ciencias del Mar
y Limnología, UNAM
Dr. Alfredo Laguarda

Laboratorio de Inmunotoxicología,
CINVESTAV-Col. México
Dra. Livia Muñoz

Programa de Genética y Radiobiología
Comisión Nacional de Energía Nuclear
Dr. Alfonso León de Garay

Laboratorio de Carcinogénesis,
Inst. de Investigaciones Biomédicas,
UNAM e Instituto Nacional
de Cancerología
Dr. Luis Alonso Herrera

Laboratorio del Dpto. de Reproducción
Animal y Mejoramiento Genético,
Facultad de Medicina Veterinaria
y Zootecnia
Universidad Autónoma de Yucatán
Dr. Manuel Uribe

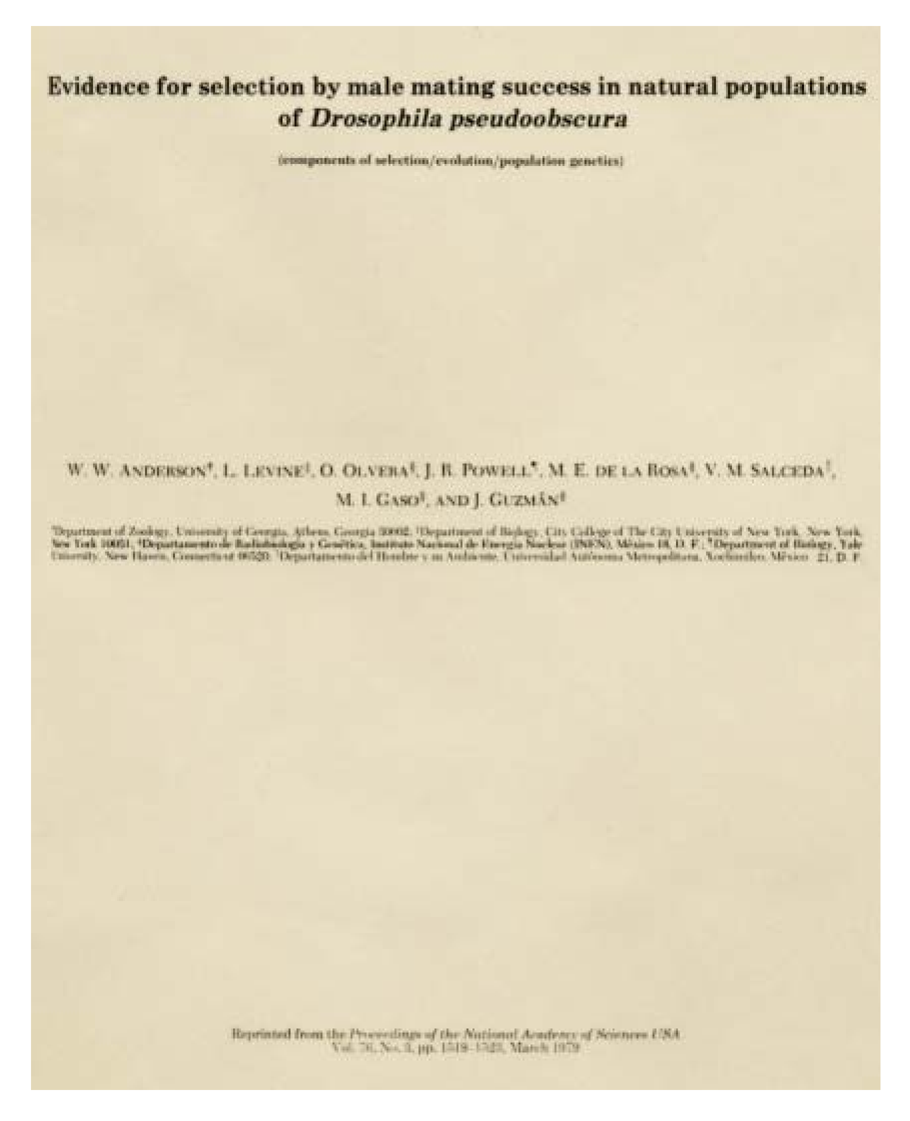
2. ARBOL GENEALOGICO de los laboratorios de genética que surgieron a partir del Programa de Genética y Radiobiología fundado por Alfonso León de Garay.



sector agrícola privado con el fin de abastecer a las ciudades en expansión y aprovisionar a las industrias emergentes. Así, se formó otro grupo de investigadores mexicanos, que se integraron en el Programa Agrícola Mexicano de cooperación entre el gobierno mexicano y la Fundación Rockefeller de EE.UU. (en concreto, se incorporaron a la Oficina de Estudios Especiales). Este programa se creó con el objetivo de introducir las técnicas derivadas de la "revolución verde", proceso que empezó en México y más tarde se extendería a otros países del Tercer Mundo.

Desde 1936, en la Fundación Rockefeller se barajaba la posibilidad de entablar conversaciones con el gobierno mexicano con el fin de cooperar en materia de política agraria. Sin embargo, la expropiación petrolera de ese año complicó las relaciones bilaterales. En 1941, Manuel Avila Camacho entró en negociaciones con la fundación. Se estableció un programa de cooperación para aumentar la productividad agrícola en México. E. C. Stakman, jefe de la División de Fitopatología de la Universidad de Minnesota, Paul Mangelsdorf, director del Museo Botánico de la Universidad de Harvard, y Richard Bradfield, jefe del departamento de agronomía de la Universidad de Cornell, integraban el comité enviado por la entidad filantrópica norteamericana.

Bajo la dirección de Jacob G. Harrar, se inició, en 1943, el Programa Agrícola Mexicano para potenciar la formación de expertos y el desarrollo de métodos y materiales que aumentaran el rendimiento de cultivos básicos. Surgió así la Oficina de Estudios Especiales (OEE), que se dedicó a la selección del maíz y el trigo, y a la introducción de técnicas agrarias, semillas mejoradas, abonos químicos,



Evidence for selection by male mating success in natural populations of *Drosophila pseudoobscura*

(components of selection/evolution/population genetics)

W. W. Anderson, L. Levine, O. Olvera, J. R. Powell, M. E. de la Rosa, V. M. Salceda, M. I. Gaso, and J. Guzmán

Department of Zoology, University of Georgia, Athens, Georgia 30602; Department of Biology, City College of The City University of New York, New York, New York 10031; Departamento de Radiobiología y Genética, Instituto Nacional de Energía Nuclear (INEN), México 18, D. F.; Department of Biology, Yale University, New Haven, Connecticut 06520; Departamento del Hombre y su Ambiente, Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco, México 21, D. F.

Reprinted from the *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*
Vol. 76, No. 3, pp. 1519-1523, March 1979

3. LA INVESTIGACION sobre *Drosophila pseudoobscura* se publicó en diversas revistas. En la imagen, uno de los artículos más citados.

CORTESIA DE JUDITH GUZMAN

insecticidas y herbicidas, amén de nuevos sistemas de riego.

Pero la revolución verde no tuvo en el cultivo del maíz una buena acogida, sino que provocó la polarización de los diferentes sectores de la comunidad agraria. No estaba orientada al conjunto de los agricultores sino a los grandes productores, con recursos para comprar maquinaria y bienes. Andando el tiempo, esta revolución se exportaría a la India, Filipinas y Pakistán, y de ahí a Afganistán, Ceilán, Indonesia, Irán, Kenia, Marruecos, Tailandia, Túnez y Turquía.

Las dos tendencias —agrarista y capitalista— compartían el mismo objetivo: aumentar la producción de alimentos básicos en México. Se basaban también en las mismas técnicas de hibridación mendeliana. En cuanto a la investigación agrícola, en cambio, tomaban enfoques distintos. Además, existió entre ambas una notable desigualdad en cuanto al apoyo económico y administrativo brindado por el gobierno federal durante los años cuarenta y cincuenta. La opción agrarista, encabezada por Edmundo Taboada, condujo a la creación del Instituto de Investigaciones Agrícolas. La corriente capitalista, dirigida por investigadores estadounidenses, llevó a cabo su labor en la Oficina de Estudios Especiales. Ambas líneas se fundirían en 1960 para formar el Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas (INIA).

Programa de genética y radiobiología

La institucionalización de la genética se dio en México a partir de 1960, cuando Alfonso León de Garay (1920-2002) fundó el Programa de Genética y Radiobiología dentro de la Comisión Nacional de Energía Nuclear. Abarcaba éste la investigación en varias ramas de la genética, la docencia en distintos centros de educación superior y la formación de personal académico y técnico en universidades estadounidenses y europeas. Los proyectos de investigación se centraban, por un lado, en los efectos de las radiaciones en la salud humana y, por otro, en varios aspectos del proceso hereditario, desde la biología molecular hasta la genética de poblaciones.

León de Garay estudió medicina en la Universidad Autónoma de Puebla. En 1957, decidido a realizar una tesis doctoral en el extranjero sobre genética de poblaciones, escribió a Lionel S. Penrose, antiguo alumno de J. B. S. Haldane y entonces director del Laboratorio Galton en el Colegio Universitario de Londres. Durante su estancia en Inglaterra, conoció a John Maynard Smith y aprendió genética de poblaciones con Haldane y Ronald Fisher. León de Garay regresó a México a finales de 1959. Un año después se fundaría el programa mencionado.

Primera etapa: 1960-1965

El programa atravesó tres etapas. En la primera, se contó con seis investigadores y un técnico auxiliar. Instalados en un modesto apartamento de la Ciudad de México, realizaban cultivos de tejidos (citología y análisis genéticos), acometían ensayos de radioquímica, elaboraban material docente e investigaban sobre *Drosophila* (cómputo de mutaciones y de dosis de irradiación).

En particular, se llevaron a cabo estudios citológicos sobre malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas originadas por la radiación. Se analizaron enfermedades cromosómicas; entre ellas, el síndrome de Down, el síndrome de Turner y otras debidas a translocaciones y no-disyunciones.

Por entonces se conocían ya los trabajos de H. J. Muller sobre el efecto de las radiaciones en genes y cromosomas. En la sección de *Drosophila* se estudiaban, mediante isótopos trazadores, los efectos mutagénicos



A. L. DE GARAY (*fotografías*), ALDI DE OYARZABAL (*drosophila*)

de distintas fuentes radiactivas. Para acometer el análisis de los mutantes obtenidos, la CNEN organizó cursos sobre radioisótopos e instrumentación nuclear en colaboración con la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). En 1961, se dotó de una sección de estadística para el análisis matemático de problemas de genética de poblaciones.

En 1962 se produjo una reorganización del programa de genética y radiobiología. Nacieron las secciones de genética humana, genética de *Drosophila*, genética de mamíferos, radiogenética y bioquímica, genética cuantitativa, bioestadística y enseñanza. Ese mismo año, de Garay invitó a Hans Kalmus, del Laboratorio Galton, por un período de tres meses. Bajo su supervisión se realizaron salidas de campo para la caza de *Drosophila* en los estados de Chiapas y Oaxaca. Y se iniciaron estudios de genética humana a partir del muestreo de algunos genes marcadores en los grupos poblacionales tzeltales y tzotziles de Chiapas y mixtecas de la costa chica de Oaxaca. Más tarde, se estudiaron también poblaciones lacandonas de Chiapas, en las localidades de San Cristóbal, Lacanjá y Najá, así como el grupo otomí del Valle del Mezquital, en Ixmiquilpan, estado de Hidalgo. Se comprobó que, en algunas comunidades, ciertos rasgos genéticos se debían al aislamiento prolongado en una área geográfica de tamaño reducido. En 1964, el programa se encontraba ya en pleno desarrollo y con posibilidades reales de acción en el campo de la biología humana, animal, genética médica y agricultura.

En 1961, un curso de genética dirigido por Rodolfo Félix y de Garay se imparte en la facultad de ciencias de la UNAM. En 1963, la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Puebla (UAP) empieza a ofrecer una asignatura optativa de genética, que al año siguiente pasará a ser obligatoria. También en 1964, se autoriza en esa misma universidad la creación de un departamento de genética. De aquí seguirán otras asignaturas en varias instituciones de educación superior.

Segunda etapa: 1965-1973

La segunda etapa del Programa de Genética y Radiobiología estuvo marcada por el desarrollo de infraestructuras y de nuevas líneas de investigación. El laboratorio de genética y radiobiología se trasladó a otro lugar, se adquirieron equipos, se amplió el número de laboratorios y se contrató a más personal. La investigación se centró en cuatro proyectos que seguían la estela de los anteriores: el proceso hereditario (desde la biología molecular hasta la genética de poblaciones), los efectos de las radiaciones en el material génico y la aplicación de los radioisótopos a la genética, la aplicación de las técnicas genéticas a la mejora de la salud humana y, por fin, la formación técnica, la enseñanza y la divulgación de la ciencia.

En 1965, Louis Levine, de la Universidad Municipal de Nueva York, visitó el programa y sugirió algunas mejoras. Propuso prolongar hasta cuatro años las estancias en el extranjero con la finalidad de llevar a cabo estudios doctorales e incluir en el programa los campos de genética molecular, genética del desarrollo y genética del comportamiento. Entre 1965 y 1966 nacieron las secciones de genética molecular, radiobiología de invertebrados acuáticos y genética del comportamiento.

Tercera etapa: 1973-presente

La tercera etapa empieza cuando el Programa de Genética y Radiobiología se convierte en el departamento de radiobiología, dentro del Programa Biomédico Nuclear del Instituto Nacional de Energía Nuclear, que, en 1979, se transformaría en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ). El nuevo departamento se traslada entonces a las instalaciones del Centro Nuclear Nabor Carrillo, en Salazar, estado de México. (Que la radiación producía en las células germinales alteraciones génicas se sabía ya desde 1927, merced a los estudios de H. J. Muller, uno de los primeros colaboradores de Morgan en el "laboratorio de la mosca *Drosophila*".)

Al mudarse a Salazar, el programa conservó los laboratorios de genética vegetal, genética microbiana, genética de *Drosophila* y genética humana. Los proyectos se centraron en los efectos biológicos de las fuentes naturales de radiación, la contaminación radiactiva por explosión nuclear, los efectos biológicos de la producción de energía nucleoeléctrica y la carcinogénesis por radiación. En los

años subsiguientes se estudiaron la estructura genética de algunas poblaciones humanas y aspectos genéticos de *Drosophila*, mamíferos, bacterias y otros organismos. En colaboración con la Universidad Autónoma de Chapingo, Víctor Salceda dirigió un proyecto sobre la determinación de los efectos ambientales sobre el polimorfismo cromosómico de las poblaciones de *Drosophila pseudoobscura*.

En 1974, en colaboración con Theodosius Dobzhansky, se abordó el proyecto de mayor importancia en esta etapa del programa: "Genética de poblaciones de *Drosophila* mexicana". Al mismo se incorporaron Louis Levine, Jeffrey Powell (alumno de Dobzhansky), Rodolfo Félix, Olga Olvera, Judith Guzmán, Salceda y María Esther de la Rosa. Con este proyecto se consolidaba el área de genética de poblaciones en el Programa de Genética y Radiobiología.

A Karl von Nageli debemos la primera observación, en 1842, de los cromosomas. Walter S. Sutton, en 1902, y Theodor Boveri, en 1904, mostraron las semejanzas entre el comportamiento de los genes y el de los cromosomas durante la mitosis. Andando el tiempo, a partir de la teoría cromosómica de la herencia de Morgan, se establecería que los cromosomas constituían los portadores de los genes.

En 1913, Alfred H. Sturtevant, del laboratorio de Morgan, publicó el primer mapa cromosómico que incluía seis genes del cromosoma X. Se percató de que los datos sobre la frecuencia de recombinación entre genes ligados permitían elaborar mapas unidimensionales de los cromosomas. En fecha posterior, se descubrió que existía una correspondencia entre la secuencia lineal de los genes en los mapas genéticos y la de las bandas claras y oscuras, alternantes, en los cromosomas politénicos. Sturtevant y Dobzhansky demostraron que las inversiones cromosómicas ocurrían en las poblaciones naturales de varias especies de *Drosophila* en forma de polimorfismos y que, a partir de éstos, podría reconstruirse la filogenia de las inversiones. Fue Dobzhansky quien sacó amplio partido a estos descubrimientos en su estudio de la evolución. Por ello se le considera el fundador de la genética de poblaciones experimental.

Aunque Dobzhansky ya había visitado México en 1935, 1936 y 1938, hasta el establecimiento del proyecto conjunto con el Programa de Genética y Radiobiología los genéticos mexicanos no se convencerían de la necesidad de ahondar en las bases ecológicas de la variación natural a través de las preferencias nutricionales o de las relaciones entre la diversidad ecológica y el grado de polimorfismo genético. Dado que la tasa de evolución depende de la cantidad de variación genética, se investigó la cantidad de variación genética en las poblaciones naturales. Para Dobzhansky, el estudio de las poblaciones mexicanas de *D. pseudoobscura* ofrecía especial atractivo, dado su notable grado de polimorfismo en inversiones cromosómicas.

La segunda parte de este proyecto se inició con la incorporación de Wyatt W. Anderson, tras la muerte de Dobzhansky en 1975. En 1980, Powell (investigador principal del proyecto desde su inicio) y Wyatt se retiraron del estudio. Robert F. Rockwell se incorporó.

En el transcurso de los dos primeros decenios del programa, se ampliaron los proyectos inscritos en las cuatro líneas de investigación iniciales. Con el tiempo, adoptarían su organización actual. En su momento álgido, el programa llegó a contar con 30 profesores, 15 técnicos y 9 administrativos. Los resultados de las diferentes líneas de investigación se publicaron en diversas revistas: algunas de habla no hispana (*American Naturalist*, *Annales de Génétique*, *Cytologia, Cytogenetics*, *Drosophila Information Service*, *Evolution*, *Nature Genetics*, *Human Biology*, *Journal of Bacteriology*, *Journal of the National Cancer Institute*, *Nature*, *Nouvelle Revue Française d'Hématologie, Radiation Botany*) y otras en español (*Anales del Instituto de Biología de la UNAM* y *Psiquiatría*, la revista de la Asociación Psiquiátrica de México).

Merced al esfuerzo de León de Garay y su equipo, la consolidación e institucionalización de la genética en México terminó por hacerse realidad. Se fundaron más de 26 laboratorios dedicados a la investigación sobre genética en México, Baja California, Coahuila, Hidalgo, Chiapas, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz y Yucatán.

En EE.UU., los agricultores introdujeron, en el tránsito del siglo XIX al XX, el mendelismo. La investigación y la enseñanza de las aplicaciones agrícolas de la genética mendeliana llegaron a México a principios del siglo XX. Desde entonces, la genética se fue asentando con la creación de instituciones; así la Escuela Nacional de Agricultura (ENA), que, andando el tiempo, se transformaría en la Universidad Autónoma de Chapingo. En la ENA se creó la primera cátedra de genética del país, ocupada por Edmundo Taboada. Al desarrollo de la genética en la agricultura contribuyó la Oficina de Estudios Especiales, creada en 1944 con el apoyo de la Fundación Rockefeller.

La autora

Ana Barahona obtuvo su doctorado en biología por la Universidad Nacional Autónoma de México. Desde 1980 se dedica a la investigación sobre historia y filosofía de la ciencia. Es fundadora del área de Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología en la Facultad de Ciencias de la UNAM.

Bibliografía complementaria

LIFE SCIENCES IN THE TWENTIETH CENTURY. G. A. Allen. John Wiley and Sons, Nueva York, 1975.

EL MÉTODO CIENTÍFICO EN MENDEL. F. J. Ayala en *El Centenario de Mendel: La Genética Ayer y Hoy*, dirigido por J. R. Lacadena, págs. 85-101. Alambra; Madrid, 1984.

GENETICS OF NATURAL POPULATIONS. THE CONTINUING IMPORTANCE OF THEODOSIUS DOBZHANSKY. Dirigido por L. Levine. Columbia University Press; Nueva York, Chichester, West Sussex, 1995.

LA GENÉTICA EN MÉXICO. INSTITUCIONALIZACIÓN DE UNA DISCIPLINA. A. Barahona, S. Pinar y F. J. Ayala. Universidad Nacional Autónoma de México; México, 2003.

Agresión vírica

Respuesta inmunitaria

Cuando un virus infecta un organismo, las consecuencias que se derivan sobre las células afectadas son en algunos casos destructoras y en otros inocuas. En la primera situación, y dependiendo de la naturaleza del órgano invadido, el efecto sobre el organismo puede llegar a ser letal. Pero también en una situación de inocuidad vírica, es decir, en que no se trata de un virus citopático, podrían producirse efectos inesperadamente patológicos; acontece así cuando el organismo infectado reconoce al virus como un cuerpo extraño e induce una respuesta inmunitaria contra el mismo. Una respuesta desproporcionada, por enérgica, podría destruir las células infectadas, causando graves problemas inmunopatológicos al organismo afectado.

Importa, pues, conocer la respuesta fisiológica del organismo y poder manipularla para la creación de vacunas.

En los primeros momentos de la infección resulta crítica la respuesta inmunitaria natural, que representa hasta el 95 % de la respuesta del organismo infectado; en ella intervienen células fagocíticas y multitud de factores solubles proinflamatorios (quimiotácticos, inductores de maduración, activadores de la proliferación y otros). Si no se diera esa respuesta inicial inespecífica de antígeno, los organismos sucumbirían a las infecciones.

Entra luego en acción, de forma gradual, la respuesta inmunitaria adaptativa. Se trata de una reacción específica y selectiva ante los antígenos de cada agente patógeno invasor.

La mayoría de los virus citopáticos, pensemos en el causante de la gripe, libera cuantiosas partículas víricas al romper las células infectadas. Esas partículas pasan a la circulación; extrañas al organismo, presentan estructuras paracristalinas. Su mera presencia activa a los linfocitos B. Se produce entonces una vigorosa respuesta humoral de anticuerpos. Gracias a la respuesta humoral, las partículas víricas circulantes son neutralizadas y se controla la infección y la patología consecuente.

Los virus citopáticos basan el éxito de su transmisión a nuevos huéspedes en el número elevado de partículas infecciosas sintetizadas.

Los virus herpes, el virus del sida y otros virus poco citopáticos, que se replican también en las células por ellos infectadas, se transmiten por contacto entre células. Y éstas son las reconocidas como extrañas por el organismo, activando los linfocitos T CD8$^+$. A esa clase de leucocitos se debe la destrucción o curación de las células infectadas, que promueve la eliminación del virus del organismo afectado.

Para una transmisión eficaz a otros individuos susceptibles de la misma especie, los virus no citopáticos necesitan cierto período de persistencia o de latencia en el organismo infectado. Por ello, muchos virus de este tipo han adoptado estrategias de interferencia parcial con la respuesta inmunitaria celular. Tales "estrategias de evasión", así se llaman también, les evitan una eliminación pronta e impiden a su vez que ocasionen un daño letal al organismo por inmunopatología; de ese modo, se maximiza la posibilidad de contacto con otro organismo susceptible.

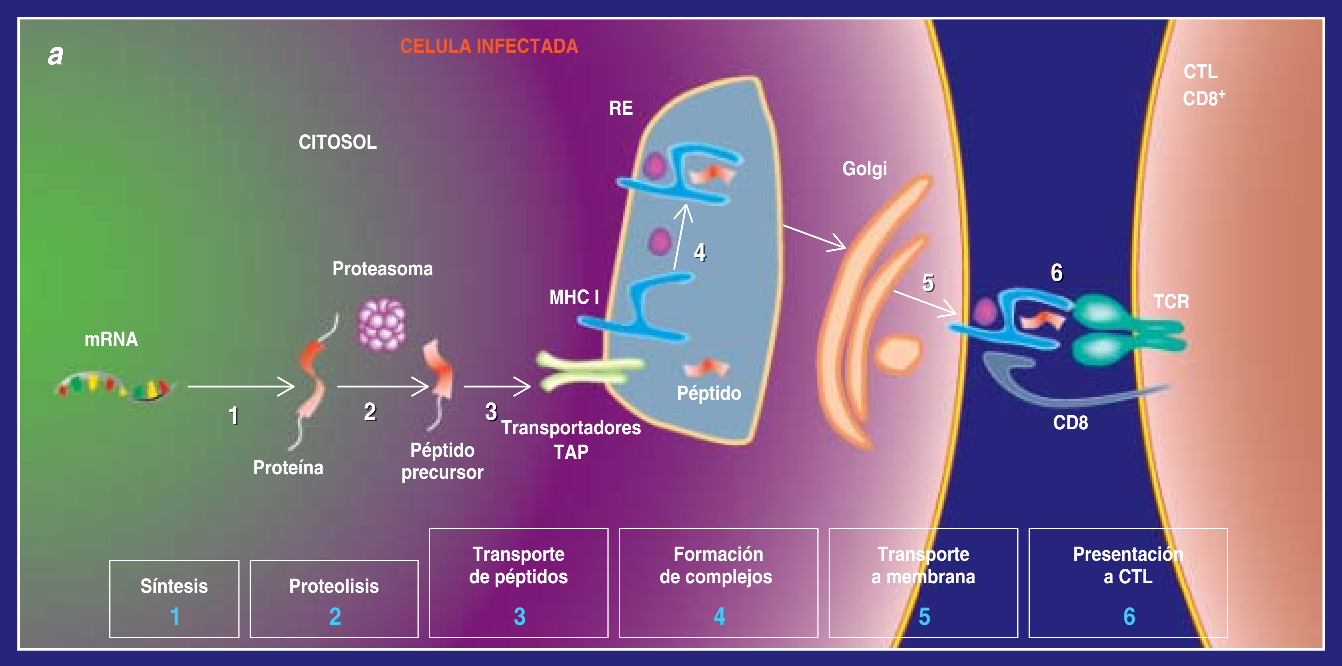
La mayoría de los virus se encuentran a medio camino entre los citopáticos y los no citopáticos aquí descritos. Eso significa que, para controlar las infecciones víricas, se requiere la participación de ambas ramas del sistema inmunitario, la humoral y la celular. Si una de ellas falla, pensemos en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, las consecuencias suelen oscilar entre la letalidad y el establecimiento de una infección persistente con patología muy severa.

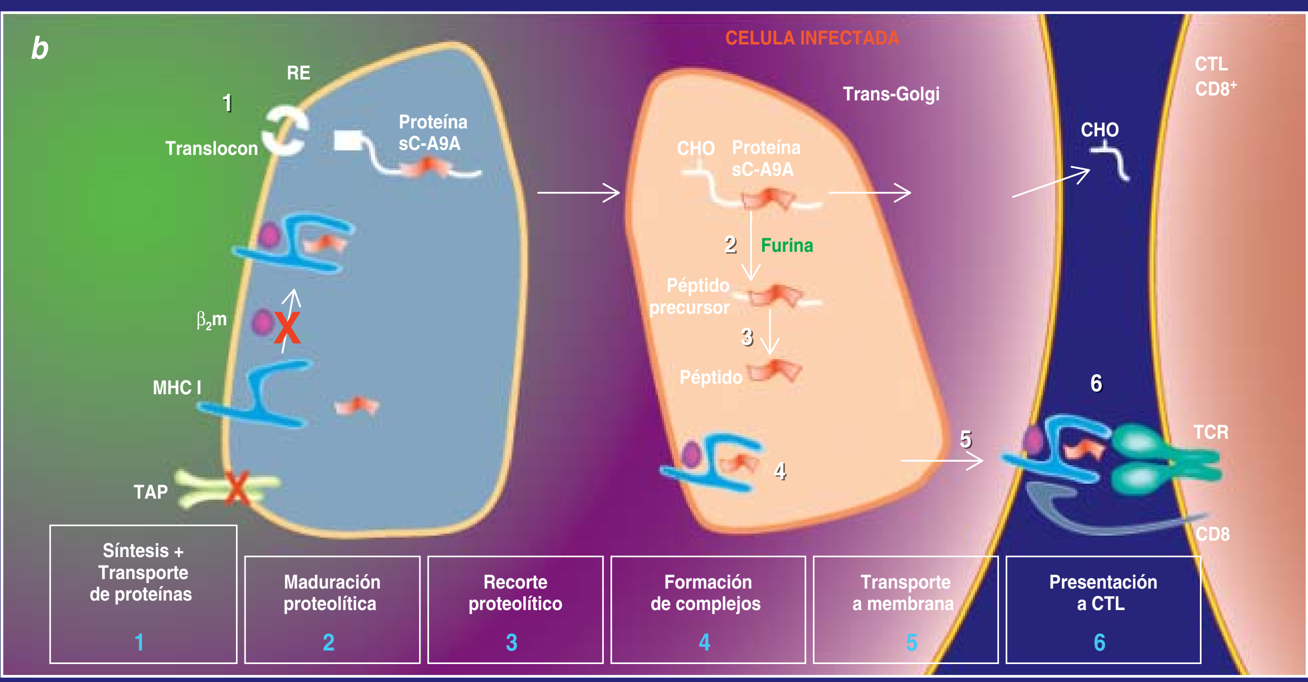
En nuestro laboratorio nos hemos centrado en el modo de acción de los linfocitos T citotóxicos CD8$^+$, o CTL, células ejecutoras de la respuesta inmunitaria celular ante patógenos intracelulares.

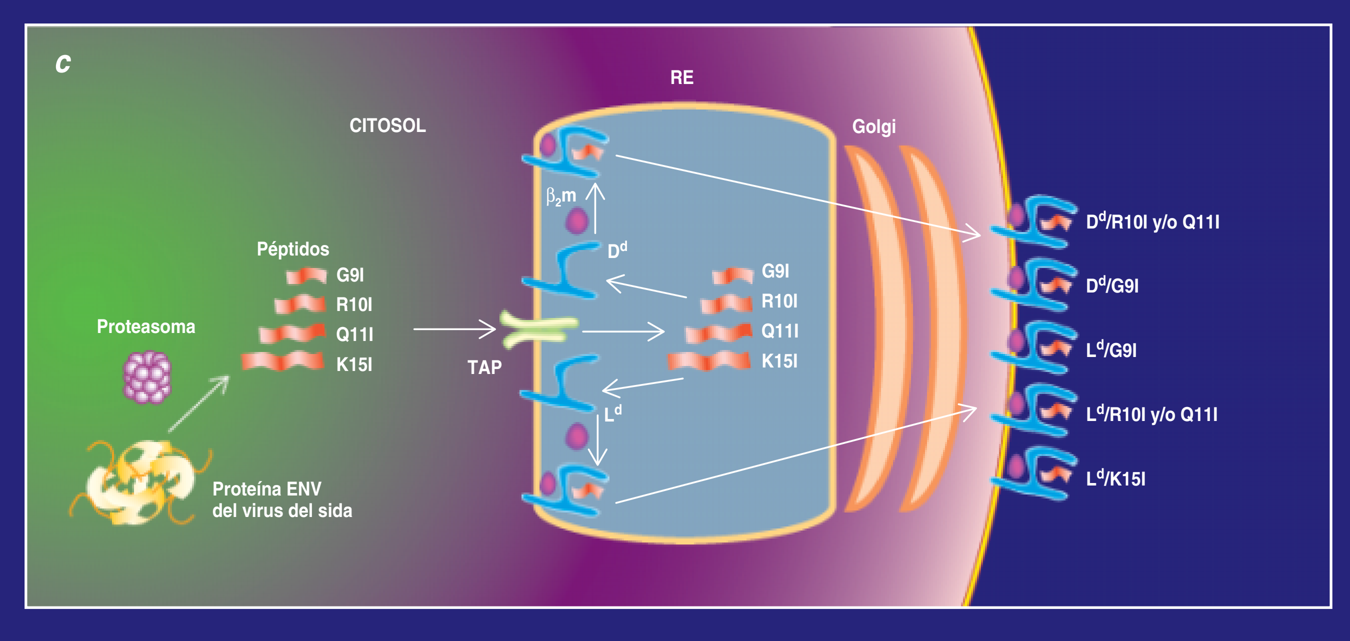
Tales linfocitos sólo tienen acceso a la parte externa de otras células del organismo, donde reconocen péptidos cortos derivados, por corte proteolítico, de las proteínas víricas recién sintetizadas en las células infectadas. Estos péptidos son presentados unidos a glicoproteínas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC I, o HLA en humanos); en la superficie celular son reconocidos por el receptor específico de antígeno del linfocito T, el TCR. Merced, pues, a los péptidos víricos en cuestión, los CTL patrullan por todo el organismo y recaban información sobre cuanto ocurre en el interior de las células; en esa labor detectan de inmediato las primeras señales de infección vírica y destruyen las células infectadas.

Las proteínas víricas citosólicas, y muchas proteínas de membrana, son fragmentadas en el citosol intracelular por el complejo multicatalítico

La vía *clásica* de procesamiento y presentación de antígenos víricos a linfocitos T citotóxicos CD8$^+$, o CTL CD8$^+$: los proteasomas generan los péptidos que se unen al complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I en el retículo endoplasmático (RE) y son reconocidos en la superficie de la célula infectada por el receptor específico de antígeno del linfocito T (TCR) de los CTL (*a*). La vía *secretora* de procesamiento y presentación de antígenos víricos a CTL CD8$^+$ mediada por la proteasa furina del trans-Golgi se pone de manifiesto en células infectadas que carecen de los transportadores TAP y no permiten la formación de complejos MHC/péptido con productos del proteasoma (*b*). Generación por la *vía clásica* de múltiples ligandos naturales de MHC de clase I a partir de la glicoproteína de la cápside del virus del sida: al menos cinco tipos de complejos distintos MHC/péptido pueden ser detectados por los CTL (*c*).


a
CELULA INFECTADA
CITOSOL
RE
CTL
$CD8^+$
Golgi
Proteasoma
mRNA
MHC I
4
5
6
TCR
1
2
3
Transportadores
TAP
Péptido
CD8
Proteína
Péptido
precursor
Síntesis
1
Proteolisis
2
Transporte
de péptidos
3
Formación
de complejos
4
Transporte
a membrana
5
Presentación
a CTL
6


b
CELULA INFECTADA
RE
CTL
$CD8^+$
1
Translocon
Proteína
sC-A9A
Trans-Golgi
CHO
Proteína
sC-A9A
CHO
2
Furina
β_2m
Péptido
precursor
3
MHC I
Péptido
6
5
TCR
TAP
4
CD8
Síntesis +
Transporte
de proteínas
1
Maduración
proteolítica
2
Recorte
proteolítico
3
Formación
de complejos
4
Transporte
a membrana
5
Presentación
a CTL
6


c
RE
CITOSOL
Golgi
β_2m
D^d/R10I y/o Q11I
D^d
Péptidos
G9I
G9I
D^d/G9I
R10I
R10I
Proteasoma
Q11I
Q11I
L^d/G9I
K15I
K15I
TAP
L^d
L^d/R10I y/o Q11I
Proteína ENV
del virus del sida
L^d/K15I

De nuestra investigación con otras proteasas que cumplen funciones celulares diversas se desprende que varias de ellas pueden dar lugar a péptidos que resultan idóneos para su presentación por MHC I y, por tanto, para permitir la acción de patrulla de los leucocitos CTL. Las proteasas a que nos referimos se encuentran en compartimentos distintos del proteasoma (como es el caso de la furina), lo que significa que pueden muestrear una categoría adicional de proteínas víricas.

Así, frente al ejército potente del virus, el sistema inmunitario responde reclutando para sus fines a comandos guerrilleros, integrados por proteasas que "en tiempos de paz" ejercen importantes funciones celulares y que pueden ahora contribuir con su acción generadora de péptidos a la detección de las células infectadas que deben ser destruidas o curadas por los CTL.

Los proteasomas y las otras proteasas estudiadas por nuestro grupo generan a partir de cada proteína vírica no un péptido, sino un conjunto de péptidos emparentados que son presentados por MHC I a los CTL. Nuestra investigación con la glicoproteína externa del virus del sida subraya el interés de la especificidad de acción de las proteasas y la importancia de incluir en vacunas multivalentes, amén de péptidos teóricamente óptimos, unas regiones más amplias de la proteína. Con ello se permitiría la creación de vacunas de la misma riqueza y variedad de péptidos que se generan naturalmente en las células infectadas. De esta manera, las vacunas inducirán una respuesta de CTL más cercana a la natural y, por tanto, más eficaz en la prevención de la infección, al poder detectar y destruir con mayor precisión las células infectadas.

MARGARITA DEL VAL LATORRE
Unidad de Inmunología Viral,
Centro Nacional de Microbiología,
Instituto de Salud Carlos III,
Majadahonda, Madrid

Quema de pastizales de alta montaña

en el volcán Iztaccíhuatl

Por pastizal de alta montaña designamos las comunidades de gramíneas altas (1,5 metros) y amacolladas. En México se denominan zacatones. Su distribución en el trópico mexicano es escasa; abarca las cumbres de las once montañas de mayor altitud. En el volcán Iztaccíhuatl (5286 metros sobre el nivel del mar) los zacatonales ocupan dos pisos bioclimáticos; reciben precipitaciones de unos 1000 milímetros anuales y registran temperaturas medias mensuales inferiores a 12 grados centígrados, con heladas nocturnas frecuentes.

El piso superior (entre 4000 y 4400 metros de altitud) corresponde al zacatonal o pastizal alpino. Representa el cinturón de vegetación vascular más elevado. Su base coincide con el límite superior de la vegetación arbórea; sobre su techo se extiende el "desierto helado" de las cumbres. Según Martha E. Escamilla, de la Universidad Nacional Autónoma de México, la comunidad se distribuye en manchones de escasas cobertura (< 60 por ciento), talla (< 0,30 metros) y diversidad (28 especies); incluye macollas (*Agrostis tolucensis*, *Festuca livida* y *Trisetum spp.*) y hierbas que forman rosetas (*Cotula mexicana*, *Draba nivicola*, D. y *Oreomyrrhis tolucana*) y cojines (*Arenaria bryoides*).

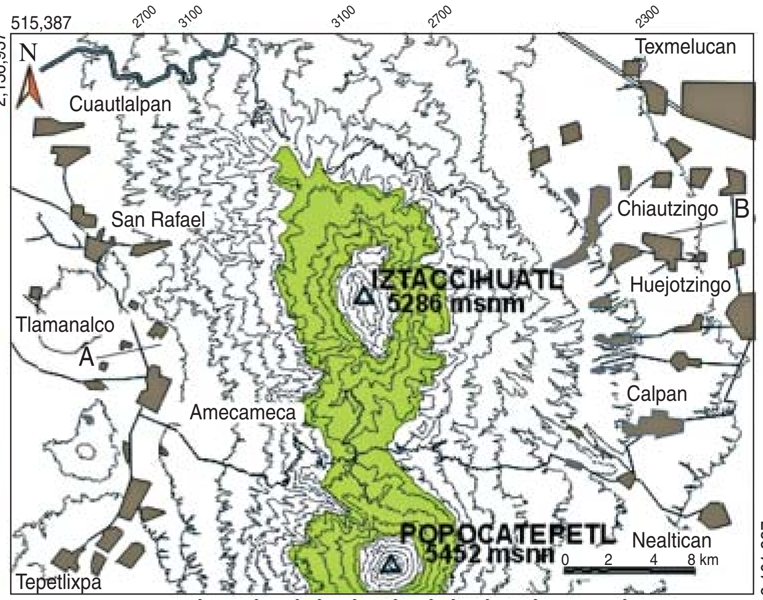
El piso inferior (entre 3800 y 4100 metros de altitud) corresponde al bosque monoespecífico de pino de alta montaña (*Pinus hartwegii*). Allí, el zacatonal o pastizal subalpino se distribuye en extensos claros de bosque o forma el sotobosque del pinar. En ambos casos la comunidad es de mayor cobertura (100 por ciento), talla (1,5 metros) y diversidad (80 especies) que el pastizal alpino. Forma un manto continuo y diverso en el que se incluyen varias especies de pastos (*Calamagrostis tolucensis*, *Festuca tolucensis*, *Muhlenbergia quadridentata*, y *Trisetum spicatum*), escasos arbustos (*Lupinus montanus* y *Senecio cinerarioides*) e individuos de pino dispersos.

La superficie forestal del volcán se redujo de 206,9 kilómetros cuadrados en 1970 a 177,2 en 2000, es decir, a una tasa de 0,35 hectáreas anuales. Este decremento afecta sobre todo a encinares, abetales y bosques mixtos de las laderas, pero no al área de cumbres. Las bajas temperaturas y la escasa accesibilidad limitan el desarrollo de las actividades residenciales y agrícolas en las cumbres del volcán. Además, esa zona (sobre los 3600 metros) se declaró en 1935 Parque Nacional Izta-Popo. Se protegieron así los pastizales y pinares de alta montaña. La tala quedó controlada; no así el pastoreo, que se consideró de bajo impacto ambiental. Aún en



1. Dos etapas de la regeneración del zacatonal quemado: el zacatonal abierto de 3 a 6 meses post-fuego (*a*) e individuos de *Penstemon gentianoides* (*flor morada*) y *Lupinus montanus*, especies indicadoras de quema reciente (*b*).





2. Vertiente oriental del volcán Iztaccíhuatl (5286 metros sobre el nivel del mar). Ubicado a 70 kilómetros al este de la Ciudad de México, el volcán forma parte, junto con el volcán Popocatépetl, de la Sierra Nevada y ésta misma, de la cordillera Eje Volcánico Transmexicano, que atraviesa el país desde el Pacífico hasta el Golfo de México a lo largo del paralelo 19 grados norte. En verde se muestra el área de distribución del pastizal de alta montaña.

la actualidad, el pastoreo constituye, junto al turismo, la principal actividad de las cumbres.

La quema de pastizales tropicales ha tenido consecuencias ecológicas graves en Brasil y México. En este último, y, entre 2001 y 2002, el 56 por ciento de los incendios del centro del país se debieron a las actividades agropecuarias. El mayor problema se detecta en los pastizales de las llanuras bajas. Allí, la sustitución del sistema agrícola tradicional por extensos potreros se ha relacionado con la deforestación de grandes extensiones boscosas, agotamiento de suelos, erosión y pobreza. Los pastizales de tierras altas, en cambio, corresponden a superficies menores; las consecuencias ecológicas del fuego en esas zonas no se han determinado todavía.

Por una parte, se propone que los zacatonales están adaptados a los incendios frecuentes y de baja intensidad. En estas condiciones, el fuego favorece la diseminación de semillas, el rebrote a partir de rizomas y la floración. Incrementa la riqueza de especies y el desarrollo radial de los árboles, reduce la acumulación excesiva de combustibles y permite un mejor ciclado de nutrientes necesarios para la regeneración de comunidades perturbadas.



Sin embargo, las quemas deliberadas para provocar el renuevo de los pastos incrementan la frecuencia de los fuegos a períodos regulares de dos años, con la misma intensidad en el pastizal y en el sotobosque del pinar. Este régimen de incendios reduce la cobertura y el crecimiento radial de los pinos; multiplica el riesgo de plagas de insectos descortezadores, de enfermedades y muerte. Por contra, favorece la propagación de pastos rizomáticos y, por fin, la expansión del zacatonal sobre la superficie forestal.

Las imágenes de satélite y fotografías aéreas tomadas de 1970 a 2000 muestran que el mosaico de pinares y zacatonales se ha mantenido casi constante. Ello sugiere prácticas de baja intensidad y de escaso impacto sobre la estructura del paisaje.

Sin embargo, en contra de la aparente estabilidad del paisaje, se han detectado cambios en las comunidades del zacatonal que muestran correlación con la frecuencia e intensidad de los incendios. Sabemos que las quemas de baja intensidad favorecen la biodiversidad del zacatonal (de 12 especies en sitios no quemados a 21

en sitios quemados) hasta alcanzar un umbral a partir del cual el número de especies tiende a disminuir. Asimismo, la quema intensa de los macollos anula la capacidad de rebrote de algunas especies, que son sustituidas por otras mejor adaptadas a la perturbación: *Agrostis tolucensis*, *Festuca tolucensis*, *Muhlenbergia quadridentata*, *M. macroura*, *M. nigra* y *Trisetum spicatum*, hierbas como *Alchemilla procumbens*, *A. vulcanica*, *Castilleja arvensis*, *Trifolium amabile*, *Nessela mexicana* y *Penstemon gentianoides*, y arbustos como *Lupinus montanus* y *Senecio cinerarioides.*

A través del análisis de agrupación de 56 especies en 64 inventarios de campo se llegó a la conclusión de que la regeneración del zacatonal quemado transcurría en 24 meses y abarcaba la sucesión de 11 comunidades vegetales, que se iban sustituyendo una a una conforme se regeneraba la vegetación. La riqueza de especies (R) y la cobertura acumulada (C) de *Lupinus montanus*, *Penstemon gentianoides* y pastos son las variables que mejor reflejan la edad post-fuego.

Las primeras fases de la regeneración (de 12 a 24 meses) se caracterizan por la disponibilidad de espacio, luz y humedad, que favorecen el desarrollo de un matorral denso de *P. gentianoides*. A partir de los 18 meses, la cobertura de *L. montanus* aumenta hasta los 24 meses, cuando el matorral alcanza una cobertura acumulada del 160 por ciento y una riqueza de más de 9 especies. La función de esta leguminosa fijadora de nitrógeno reviste suma importancia para las últimas fases de la regeneración. La última etapa (36 meses) se caracteriza por el emplazamiento de un zacatonal de densidad creciente, que tiende a perder los individuos de *L. montanus* y *P. gentianoides* hasta alcanzar la madurez en forma de un pastizal rico en hierbas. A esta serie general se suman otras comunidades vegetales de ambientes excepcionales: *Senecio cinerarioides*, por ejemplo, forma matorrales de larga permanencia asociados a incendios intensos.

El incremento en la frecuencia de las quemas rompe el ciclo natural de la regeneración post-fuego y altera el ecosistema (afecta, por ejemplo, al hábitat del zacatuche *Romerolagus diazii*, conejo endémico en peligro de extinción). Sin embargo, los paisajes del volcán no reflejan daños graves en la estabilidad de sus ecosistemas y la capacidad de regeneración. Las comunidades vegetales secundarias del pastizal, sobre todo los herbazales de *P. gentianoides* y los matorrales de *L. montanus* y *Senecio cinerariodes*, incrementan la diversidad paisajística con escenarios de alta calidad visual, que ahora se consideran parte indisociable de este icono de la naturaleza mexicana, el Iztaccíhuatl.

ARTURO GARCÍA ROMERO
Instituto de Geografía,
UNAM, México

Biodegradabilidad

¿Cómo se mide?

La biodegradabilidad define la facilidad con que los compuestos orgánicos se transforman, por acción biológica, en dióxido de carbono, agua y otras moléculas. Una vez en el medio, los compuestos biodegradables se reciclarán en sustancias inocuas, que se reintegrarán a su correspondiente ciclo natural.

En cambio, un compuesto no biodegradable, o persistente, tiende a acumularse en el ambiente, donde puede alcanzar niveles tóxicos para los organismos que lo habitan. Los bifenilos policlorados, muy utilizados antaño como fluidos dieléctricos, ofrecen un buen ejemplo de contaminantes persistentes que siguen afectando a los ecosistemas, decenios después de que su uso y comercialización prescribieran.

En numerosos países industrializados la legislación obliga a los fabricantes de compuestos químicos a demostrar que sus productos son biodegradables; en particular, los que se liberan al medio en cantidades industriales, como los detergentes. En ese contexto, varias organizaciones internacionales han diseñado métodos para la medición de la biodegradabilidad. En el esquema establecido por el Programa de Evaluación de Productos Químicos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), estas pruebas se clasifican por niveles.

El primer nivel corresponde a una prueba de biodegradabilidad inmediata. Mediante métodos analíticos sencillos, se determina si una sustancia pertenece a la categoría de "fácilmente biodegradable". La OCDE ha propuesto siete pruebas, que se basan en la incubación de una cantidad reducida de microorganismos en medio líquido, a *p*H neutro y en presencia de aire.

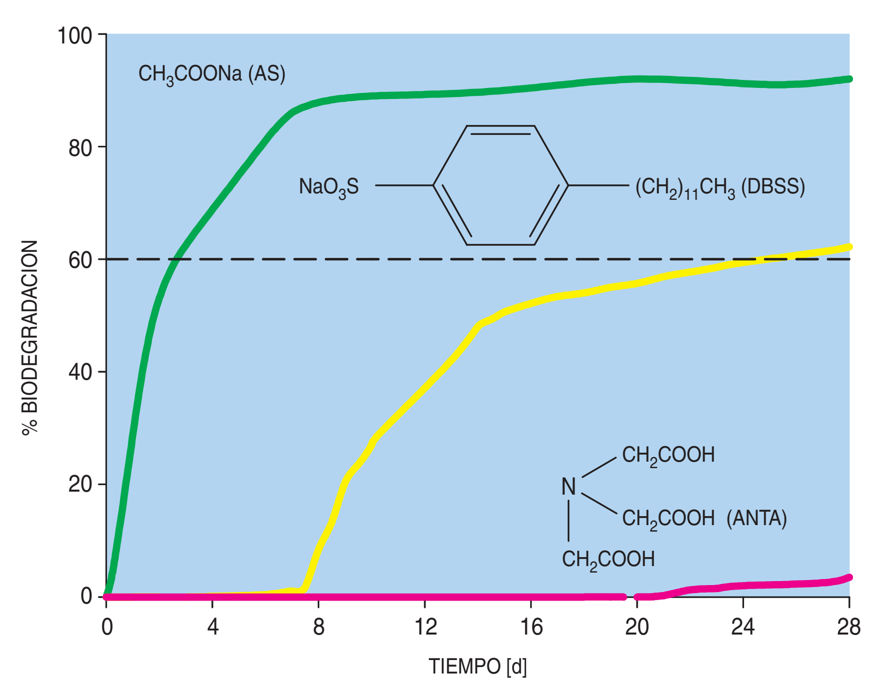
La sustancia de estudio, que se añade a una concentración definida, debe ser la única fuente posible de carbono y energía para los microorganismos. Suelen éstos proceder de muestras de aguas superficiales, aguas residuales domésticas o pellas de suelo.

Cada prueba define el seguimiento de algún parámetro inespecífico de la sustancia analizada (carbono orgánico disuelto, o COD, oxígeno consumido, dióxido de carbono producido, etcétera); ello permite aplicarla a la evaluación de cualquier compuesto orgánico.

Para que se considere "fácilmente biodegradable", la sustancia debe degradarse en un 60 o 70 por ciento, en un período de 28 días. No persistirá, por ende, en la mayoría de los medios naturales y de los sistemas de tratamiento. La selección de una prueba se realiza en función de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia de interés. Los compuestos volátiles, por ejemplo, deben evaluarse en sistemas cerrados y preferiblemente mediante el seguimiento de la concentración de oxígeno disuelto.

Si el resultado de la prueba de biodegradabilidad inmediata es negativo, se procede a una prueba de biodegradabilidad intrínseca. Aquí los análisis se realizan en condiciones experimentales más favorables para la degradación: presencia de una mayor concentración de microorganismos y de fuentes adicionales de carbono. Asimismo, se desarrollan en períodos más prolongados.

Un resultado positivo muestra que la estructura de la sustancia es "intrínsecamente biodegradable" bajo las condiciones empleadas, aunque no necesariamente en el medio natural. Un resultado negativo revela, por



Prueba de biodegradabilidad inmediata. Mide la producción de CO_2. La línea punteada señala el nivel mínimo de biodegradación estipulado. El acetato de sodio (AS, *verde*), una sal orgánica común, así como el dodecil bencensulfonato de sodio (DBSS, *amarillo*), un tensioactivo, se consideran "fácilmente biodegradables". No así el ácido nitrilotriacético (ANTA, *rosa*), un compuesto que suele añadirse a los detergentes para controlar los metales presentes en el agua que impiden la formación de espuma.

contra, que la sustancia es posiblemente contaminante persistente.

La OCDE propone cuatro pruebas intrínsecas, todas desarrolladas en medios aerobios, que difieren en el parámetro que se determina (COD, oxígeno consumido, etcétera), en la fuente del inóculo microbiano y en la concentración inicial del compuesto.

Por fin, si la sustancia muestra una biodegradabilidad intrínseca escasa o nula, debe efectuarse una prueba de simulación. Se trata de un tipo de ensayo que mide la biodegradabilidad de un compuesto en condiciones que imitan las de su eliminación en un sistema antrópico, como puede ser una planta depuradora de aguas residuales o un compartimiento ambiental concreto (agua, suelos, etcétera).

La OCDE ha propuesto ocho pruebas de simulación. Una de ellas, la más utilizada, reproduce la operación de una planta de tratamiento de aguas residuales por lodos activados. Las otras miden la biodegradabilidad en suelos, agua marina, sedimentos acuáticos, aguas superficiales y digestores anaerobios. La mayoría de éstas requieren técnicas analíticas específicas para la molécula en estudio; se recurre incluso al marcaje radiactivo con ^{14}C. Se determina el comportamiento del analito a las concentraciones en las que se encontrará en el medio simulado. Si el resultado de la prueba de simulación es negativo, se presume que la sustancia persistirá en el ambiente. Por tanto, su producción o comercialización quedarán sujetas a restricciones. Podría exigírsele al fabricante compuestos alternativos.

Pese a que las pruebas de simulación son las más sólidas, el costo elevado limita su aplicación. Debe optarse, en consecuencia, por optimizar las pruebas ya normalizadas y desarrollar nuevos métodos que reproduzcan de modo realista, y más económico, el medio donde va a parar el compuesto de interés. Una aplicación generalizada de estos métodos contribuirá, sin duda, al conocimiento del futuro de los productos químicos en el entorno y la reducción de la contaminación ecosférica.

GABRIELA A. VÁZQUEZ RODRÍGUEZ
Centro de Investigaciones Químicas
de la Universidad Autónoma
del Estado de Hidalgo, México

Ida Fiorillo y Sergio Rossi

Registro de un océano productivo

1. Acantilado de roca sedimentaria clástica al norte de Antofagasta (Chile). La formación de esta estructura geológica responde a fluctuaciones oceánicas.

La zona costera del norte de Chile constituye uno de los ecosistemas acuáticos más productivos del mundo. Alfombras de conchas y restos de especies animales y vegetales depositadas en la orilla cubren las playas, prueba de la abundante vida submarina que este sistema sostiene.

Tamaña productividad responde al afloramiento de las aguas profundas, que nutre el estrato más superficial. ¿Cómo se genera el afloramiento? Los vientos que soplan paralelos a la costa empujan las aguas superficiales mar adentro; afloran entonces aguas ricas en nutrientes, desde las profundidades, para reemplazar a las superficiales. Se trata de un fenómeno que se viene repitiendo en esta zona del planeta desde hace millones de años, cuando el continente suramericano estaba adoptando su posición actual.

A unos veinte kilómetros al norte de Antofagasta (Chile) se halla un acantilado imponente, en cuyo tajo termina el desierto Atacama, el más árido y extenso (en longitud) del mundo, y empieza uno de los mares más productivos. El acantilado, auténtico archivo de conchas de millones de años de antigüedad, alcanza una altura de 52 metros sobre el nivel del mar. Los estratos horizontales de fragmentos de conchas y balanos conglomerados con arenisca conforman una roca sedimentaria clástica.

Hablamos de una estructura que se fue levantando en el Plioceno (hace entre 5 y 2 millones de años), durante la Era Terciaria. La capa de hielo de la Antártida aún se estaba formando y la historia evolutiva del género *Homo* no había comenzado todavía. Las oscilaciones climáticas globales junto con movimientos de ascenso y descenso de la plataforma sudamericana originaron transgresiones y regresiones marinas. Estas fluctuaciones del nivel del mar dejaron grandes depósitos biogénicos, a modo de registro de la intensa actividad oceánica. Hoy, igual que hace millones de años, la acción del mar sigue depositando material biológico, al tiempo que moldea y destruye por erosión sus construcciones.

IDA FIORILLO Y SERGIO ROSSI



2. Conchas en una playa del norte de Chile. En un espacio de escasos centímetros cuadrados se encuentran restos de gasterópodos, bivalvos, equinodermos, tunicados y algas.

3. La erosión moldea estos estratos horizontales de sedimento depositados en el transcurso de millones de años.

4. Un conglomerado de fragmentos de conchas y arenisca en estratos compactados a lo largo del tiempo conforman la roca del acantilado.



Jeffrey Sachs

La nueva geopolítica

Distintos problemas dominan en cada época la política mundial. La industrialización y el imperialismo caracterizaron el siglo XIX. La primera mitad del siglo XX sucumbió bajo las guerras mundiales y la crisis económica; la guerra fría ensombreció la segunda mitad. Nuestros tiempos, creo, serán la época de la geopolítica de la sostenibilidad.

El desarrollo económico se ha convertido en un fenómeno mundial generalizado, excepto en el Africa subsahariana y en alguna otra área depauperada. Pero es probable que incluso estas zonas más pobres despeguen económicamente con algo de ayuda internacional y con la aplicación de las técnicas que representen la "mejor opción". La producción económica anual mundial, ajustada a los distintos poderes adquisitivos de los países y medida por medio del producto mundial bruto (PMB), es actualmente de alrededor de 60 billones de dólares. A lo largo del siglo pasado el PMB, evaluado a precios constantes, se multiplicó casi por 18.

Este incremento de la producción ha venido acompañado de avances extraordinarios, como el aumento de la esperanza de vida y la mejora general de la salud pública, pero también de efectos adversos para el planeta, como la masiva deforestación tropical, la pesca esquilmada, el cambio climático, la violenta competencia por las limitadas reservas de hidrocarburos y la propagación de enfermedades, como la neumonía atípica (SARS) y la gripe aviar (H5N1). Hasta ahora, los resultados positivos han superado a los negativos. Pero gran parte de las consecuencias del daño medioambiental que provocamos escapa a nuestra vista y a la de las cuentas nacionales anuales: estamos sentados sobre bombas de relojería ecológicas.

Estamos sentados sobre bombas de relojería ecológicas.

Todos los grandes ecosistemas, sean marinos o terrestres, se hallan bajo presión. La economía mundial está diezmando la biodiversidad, los bancos de pesca, las praderas, los bosques tropicales, las reservas de gas y petróleo. Estamos cambiando el clima, deprisa y a gran escala. Todo esto ocurre en un planeta de 6500 millones de personas y con unas actividades económicas que, tal y como se practican, son ya insostenibles. Aun así, con el impulso económico actual de India y China y el continuo crecimiento de la población, estamos en camino de alcanzar a mediados de siglo los 9000 millones de habitantes y un PMB de quizá 275 billones de dólares.

Pero no lo conseguiremos si no desarrollamos nuevas tecnologías y nuevas estrategias geopolíticas. A menos que apliquemos energías alternativas y formas más seguras de usar las grandes reservas de carbón, la escasez de hidrocarburos podrá desencadenar una guerra. La desacertada guerra de Irak, que en mi opinión no es sino uno de esos conflictos del petróleo, y sus desastrosos resultados demuestran cuán urgente es adoptar nuevos enfoques globales en lo que se refiere a la energía. A menos que aprendamos a desarrollar una acuicultura adecuada desde el punto de vista medioambiental y a ralentizar la acidificación artificial de los mares, acabaremos destruyendo los irreemplazables ecosistemas marinos. A medida que aumente la frecuencia e intensidad de los episodios climáticos extremos, y su capacidad de causar perjuicios a los seres humanos, sufriremos nuevos huracanes que, como el Katrina, devastarán nuestras economías, tan dependientes de las costas. La escasez de agua en las regiones áridas provocará más desastres humanos, como el de Darfur, en Sudán. La mayor demanda mundial de alimentos resultará en una deforestación masiva de la Amazonía y de otras regiones, a menos que las costumbres alimentarias y las técnicas agrícolas cambien notablemente.

Nuestra política global no está todavía adaptada a los desafíos de la sostenibilidad. Las superpotencias dedican mucho más tiempo a la caza de beneficios económicos y militares a corto plazo que a cumplir con los tratados internacionales de biodiversidad, clima, mares, desertización y otras cuestiones fundamentales que afectarán a lo largo de las décadas venideras más y más a nuestra calidad de vida. En definitiva, a menos que empecemos a enfrentarnos a estos problemas sin tapujos, el terrorismo y la guerra serán las consecuencias más frecuentes.

Esta nueva sección mensual versará sobre la naciente geopolítica de la sostenibilidad y la búsqueda de verdaderas soluciones. Demostrará que problemas generalmente analizados a través de una lente política —la guerra, el terrorismo, la corrupción— tienen cada vez más componentes ecológicos. Cabe rediseñar las fuerzas del mercado global para encauzar la actividad económica de una forma sostenible. El uso de técnicas mejores puede solucionar la cuadratura del círculo: el crecimiento económico con sostenibilidad. Y aún más importante quizá: con una nueva concepción de la política mundial, y de la acción de gobernar misma, que se basara firmemente en la ciencia todavía en ciernes de la sostenibilidad, tenderíamos hacia la paz y la prosperidad futuras un puente de vital importancia.

Jeffrey Sachs es director del Instituto de la Tierra, de la Universidad de Columbia, y director del Proyecto Milenio de la O.N.U.


Nuevos
analgésicos

Avances en el conocimiento de las células y moléculas que transmiten las señales de dolor proporcionan nuevas dianas farmacológicas para los analgésicos

Allan I. Basbaum y David Julius

Oprimente, urticante, sofocante, punzante, mordiente, penetrante y mil variantes más. Así se presenta el dolor. Pero todas sus formas comportan un rasgo común: quien las soporta, desea que cesen.

Los analgésicos más difundidos son los remedios populares, que vienen utilizándose desde hace siglos: la morfina y otros opiáceos derivados de la amapola del opio, y la aspirina, que se obtiene de la corteza del sauce. Aunque estos tratamientos proporcionan alivio, cada uno tiene sus limitaciones. La aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, de "nonsteroidal anti-inflammatory drugs"), como el ibuprofeno, no alivian los dolores más agudos. Los opiáceos, de mayor potencia, no funcionan con todo el mundo. Además, presentan graves efectos secundarios: se corre el riesgo de desarrollar tolerancia a los mismos, lo que obliga a administrar dosis crecientes para obtener alivio.

Durante los dos últimos decenios los neurobiólogos han ahondado en los circuitos celulares y las moléculas especializadas en el transporte de las señales de dolor. Este conocimiento se está aplicando a la mejora de los tratamientos del dolor: aumento de la eficacia y reducción de los efectos secundarios. No disponemos aquí de espacio para hablar de todos los métodos que se hallan en estudio.

Partículas de fuego

En el siglo XVII, el filósofo francés René Descartes avanzó una teoría para explicar la sensación dolorosa. En su opinión, un pellizco, un golpe o un pinchazo producían un tirón de un cordón nervioso, que luego hacía sonar una campana de alarma en el cerebro. Imaginemos, por ejemplo, que nos quemamos un pie. "Veloces partículas de fuego", pensaba Descartes, crearían una perturbación que "pasa a lo largo del filamento nervioso hasta que alcanza el cerebro".

Descartes no iba desencaminado. El dolor suele empezar en la periferia: en la piel, un órgano interno o cualquier otro sitio fuera del sistema nervioso central (SNC), es decir, fuera del cerebro y la médula espinal. Un tropezón con un dedo del pie o el contacto con una estufa caliente provocan la activación de los nociceptores, neuronas que responden a estímulos lesivos para los tejidos (temperaturas extremas, presión mecánica, etcétera) o a sustancias generadas en respuesta al daño o la inflamación.

Los nociceptores cuentan con dos ramas: una que detecta sensaciones, que se proyecta hacia la periferia, en donde inerva pequeñas áreas de tejido, y otra que se extiende al interior de la médula espinal. El cuerpo neuronal, que reside en una estructura externa a la médula, se aloja entre las dos ramas. Cuando las moléculas detectoras especializadas de la rama periférica encuentran un agente nocivo en la piel o en un órgano, disparan un impulso que cursa por la vía, a lo largo de la rama central, y de ahí al asta dorsal, un área de la médula espinal. Allí, el nociceptor libera neurotransmisores que activan neuronas del asta dorsal, disponiéndolas para

JANA BRENNING

transmitir el mensaje de alarma hacia arriba, al cerebro. Aunque conocidos también por neuronas sensibles al dolor, los nociceptores se limitan a indicar la presencia de estímulos potencialmente dañinos; es el cerebro el que interpreta la señal dolorosa y nos hace exclamar "¡ay!".

No todo dolor resulta inquietante. Por ejemplo, el dolor agudo que acompaña a una lesión tisular leve (una torcedura o una abrasión) ejerce un efecto protector: ayuda al organismo a evitar una lesión mayor. Este tipo de dolor suele ser transitorio; con el tiempo, desaparece.

El dolor que más preocupa a los pacientes —y a los médicos— se resiste a desaparecer y es difícil de tratar. En muchos casos, el problema se debe a la persistencia de la lesión o la inflamación que provocan el malestar. El dolor artrítico resulta de una inflamación continuada; la agonía que acompaña a un cáncer invasivo se origina, en gran medida, en el daño tisular y la inflamación.

En otros casos, el dolor persistente se debe a una neuropatía, una lesión en las propias células nerviosas. Se desarrolla cuando las neuronas del sistema nervioso central sufren daño debido a esclerosis múltiple, un derrame cerebral o una lesión en la médula espinal, por ejemplo. O bien procede de un daño en las neuronas periféricas. Los amputados que soportan el dolor en un miembro que ya no está (dolor del miembro fantasma) y las personas que sienten quemaduras en la piel durante años tras superar una infección por herpes (neuralgia postherpes) sufren dolor neuropático. Cuando este tipo de dolor persiste, no es sintomático de un daño continuado u otro trastorno; constituye en sí mismo una enfermedad del sistema nervioso y requiere la atención de un especialista del dolor.

Dolor sin fin

Las personas que sufren un dolor difícil de controlar comparten un denominador común: una sensibilidad desmesurada ante los estímulos. Dicha sensibilidad toma la forma de hiperalgesia (reacción excesiva a señales típicamente dolorosas) o alodinia (dolor en respuesta a señales normalmente inocuas). En los afectados de alodinia, basta la leve presión de la ropa contra la propia piel o el doblamiento de una articulación para sufrir una sensación insoportable.

Tal sensibilidad desmesurada —o sensibilización— procede de cambios moleculares o estructurales en las células nerviosas. En la periferia, por ejemplo, las moléculas que promueven la inflamación pueden causar que los nociceptores que detectan los estímulos lesivos reaccionen en demasía a tales estímulos. Las moléculas que causan la inflamación hacen que los nociceptores empiecen a generar señales incluso en ausencia de estímulos ambientales.

La sensibilización puede también obedecer a cambios operados en el sistema nervioso central, que llevan a una hiperactividad de las rutas de la transmisión del dolor. Se trata de alteraciones que persisten largo tiempo: el despliegue de un exceso de receptores sensibles a los neurotransmisores liberados por los nociceptores, modificaciones en el cableado de las conexiones y pérdida de células nerviosas que, en condiciones normales, inhiben la señalización del dolor. Cuando afecta al SNC, el trastorno se denomina sensibilización central.

Con independencia de cuáles sean los procesos responsables, el dolor continuado lleva a la sensibilización; ello exacerba y prolonga el malestar. El alivio de la hiperalgesia y la alodinia constituye, pues, uno de los objetivos principales del desarrollo de nuevos analgésicos. Mientras tanto, los pacientes deben concienciarse de que el dolor persistente no debería soportarse de forma estoica, sino que ha de buscarse un tratamiento potente que impida una mayor sensibilización.

Desactivar los nociceptores

En la búsqueda de nuevos analgésicos, se han dirigido muchos esfuerzos hacia el sitio donde se originan las señales dolorosas: la periferia. Algunas de las moléculas especializadas que usan los nociceptores para detectar estímulos nocivos raramente existen en otras partes del cuerpo. Se supone que el bloqueo de estas moléculas apagaría la señalización del dolor sin alterar otros procesos fisiológicos; por tanto, sin causar efectos secundarios.

Los remedios actuales más populares —la aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos— operan sobre todo en la periferia. Cuando se daña un tejido, ciertas células de la zona bombean hacia fuera prostaglandinas, moléculas que actúan sobre las ramas sensibles al dolor de los nociceptores, disminuyendo su umbral de activación. La aspirina y los NSAID inhiben la actividad de una familia de enzimas (las ciclooxigenasas) que las células usan para generar las prostaglandinas inductoras del dolor. Estos fármacos "populares" alivian los dolores y achaques cotidianos. Pero inhiben también la síntesis de prostaglandinas en cualquier otro lugar del cuerpo, causando a menudo efectos secundarios como dolor de estómago, diarrea y úlceras. Estos problemas impiden el uso prolongado y limitan la posología de los fármacos.

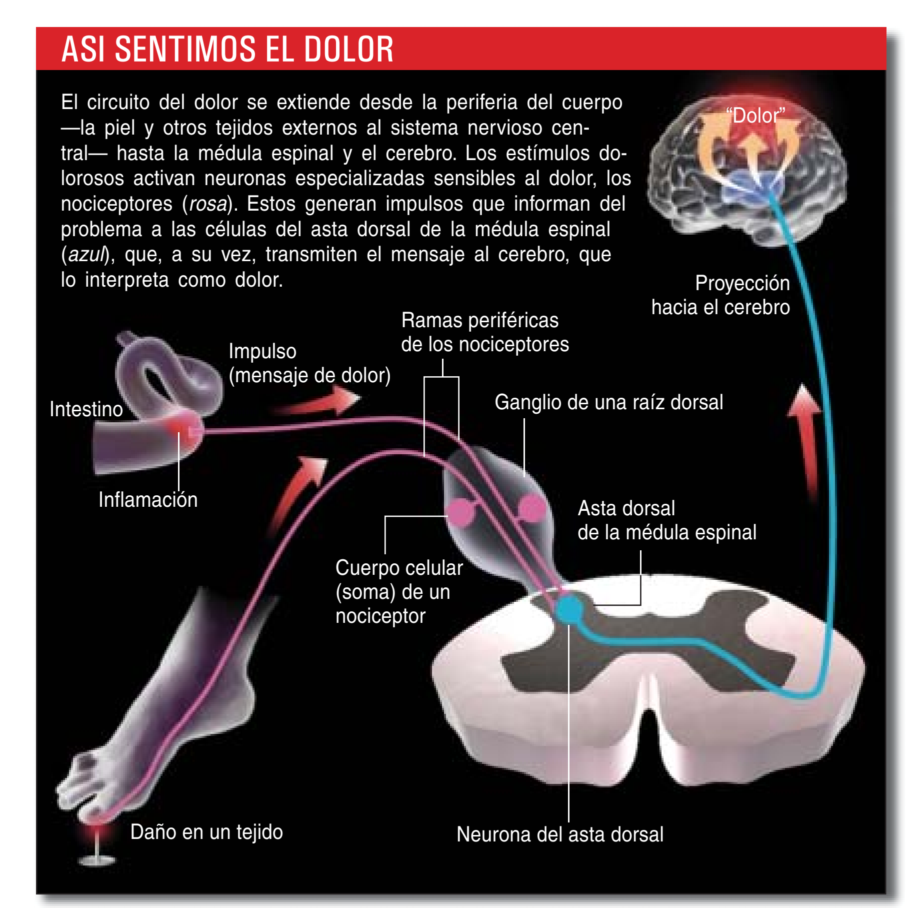
Para evitar las complicaciones gastrointestinales, las compañías farmacéuticas desarrollaron una familia de medicamentos que actúan sobre la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). Puesto que COX-2 no suele operar en el estómago o el tracto intestinal, el bloqueo de su actividad no debería causar el mismo trastorno que originan los NSAID comunes. Se desconoce si son o no más suaves para el estómago.

Además, los fármacos presentan sus propios problemas. El Rofecoxib (Vioxx), un inhibidor de COX-2 que se había prescrito para el alivio del

Resumen/Aliviar el dolor

- Los nociceptores, células nerviosas especializadas, responden a estímulos nocivos. Transmiten un mensaje a las neuronas de la médula espinal, que llevan entonces la señal al cerebro.
- En los nociceptores y otras células nerviosas que forman parte del circuito del dolor se alojan moléculas especializadas en la detección de los estímulos causantes del dolor. Estas moléculas proporcionan nuevas dianas farmacológicas para el desarrollo de analgésicos con menos efectos secundarios que las drogas al uso.

dolor artrítico, se retiró del mercado cuando se descubrió que disparaba el riesgo de ataque cardíaco y derrame cerebral. Otros inhibidores de COX-2 se están sometiendo a examen por sus posibles efectos perjudiciales.



El receptor de la capsaicina

El descubrimiento de dianas que residen, de forma casi exclusiva, en los nociceptores brindó una oportunidad para el desarrollo de analgésicos más específicos. Una de estas dianas es el receptor de la capsaicina. Este canal iónico, presente en la membrana de numerosos nociceptores, responde no sólo a la capsaicina (el ingrediente picante de la cayena) sino también al calor doloroso y a los protones (los iones hidrógeno responsables de la acidez de las sustancias), que abundan de forma extraordinaria en un tejido inflamado. En presencia de estos agentes químicos o de temperaturas superiores a los 43 grados centígrados, el canal permite que iones sodio y calcio fluyan hacia el interior del nociceptor; ello estimula la generación de una señal que se traduce en la sensación de quemazón inducida por el calor, la inflamación o una comida picante.

Las sustancias que inhiben los receptores de capsaicina deberían amortiguar el dolor inflamatorio. De hecho, en animales de laboratorio, tales "antagonistas" han aliviado el dolor severo causado por el medio ácido que rodea a los tumores que han formado metástasis en el tejido óseo y han dañado el mismo. Hoy en día, varias compañías farmacéuticas compiten en el desarrollo de antagonistas de los receptores de la capsaicina.

Las posibilidades de manipular el receptor no terminan aquí. Por paradójico que resulte, en algunos casos la estimulación intencionada de los receptores de la capsaicina alivia el dolor. Se están recetando cremas de uso tópico que contienen capsaicina para aliviar el picor, escozor y pinchazos que acompañan el proceso postoperatorio de curación de heridas o los desarreglos nerviosos derivados de una infección por el VIH, ataques de herpes o diabetes. No está claro cómo funcionan los ungüentos; con el tiempo unas dosis moderadas podrían conseguir que el receptor perdiera sensibilidad a los estímulos habituales o provocar un descenso de los neurotransmisores liberados por los nociceptores.

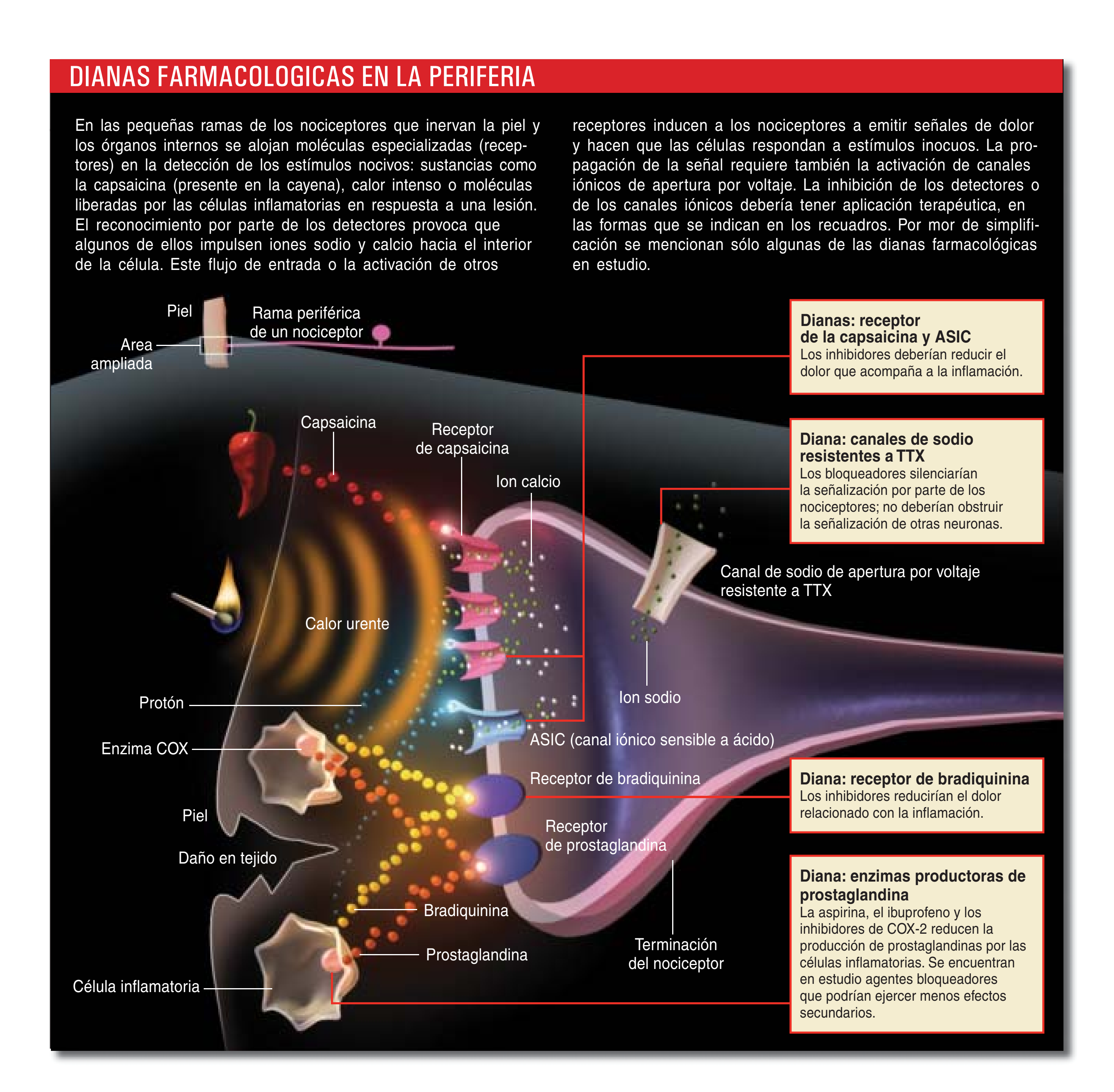
Bloqueo de otros canales

En las terminaciones periféricas de los nociceptores reside otra estructura que también podría operar como diana farmacológica. Todas las neuronas poseen canales de sodio que se abren en respuesta a cambios en el voltaje a través de la membrana de la célula nerviosa y generan los impulsos que transmiten los mensajes de una neurona a la siguiente. Los anestésicos locales que inactivan de forma temporal tales canales de sodio se usan para tratar diversos tipos de dolor. El problema, no obstante, es que los anestésicos deben aplicarse en el sitio de la molestia: la desactivación de canales de sodio por todo el sistema nervioso resultaría fatal.

Las neuronas sensitivas al dolor, sin embargo, poseen una subclase de canales de sodio de apertura por voltaje, los de tipo TTX-resistente, que no existen en el sistema nervioso central. Cabe, pues, esperar que las drogas bloqueantes de esa subclase de canales se administren de forma sistémica (por todo el cuerpo) sin provocar efectos adversos. Además, ciertos estudios sugieren que tales agentes amortiguarían la hiperactividad inapropiada de nervios periféricos lesionados, lo que aliviaría el dolor neuropático. Por desgracia, la industria farmacéutica no ha logrado desarrollar inhibidores selectivos de tales canales; en parte, porque guardan una estrecha semejanza con los canales de sodio sensibles a TTX, que gozan de amplia distribución por el sistema nervioso.

Los canales podrían quizás eliminarse de forma selectiva mediante una nueva técnica: la de interferencia por ARN. Se basa en la introducción de micromoléculas de interferencia por ARN en un organismo. Tales micromoléculas impiden la producción de una proteína no deseada mediante la inducción de la degradación de las moléculas (ARN mensajeros) que dirigen la síntesis de la proteína en cuestión. La técnica se está estudiando en humanos para ciertas afecciones de la retina; pero la conversión de la interferencia por ARN en una intervención farmacológica para el dolor constituye todo

AMADEO BACHAR



DIANAS FARMACOLOGICAS EN LA PERIFERIA

En las pequeñas ramas de los nociceptores que inervan la piel y los órganos internos se alojan moléculas especializadas (receptores) en la detección de los estímulos nocivos: sustancias como la capsaicina (presente en la cayena), calor intenso o moléculas liberadas por las células inflamatorias en respuesta a una lesión. El reconocimiento por parte de los detectores provoca que algunos de ellos impulsen iones sodio y calcio hacia el interior de la célula. Este flujo de entrada o la activación de otros receptores inducen a los nociceptores a emitir señales de dolor y hacen que las células respondan a estímulos inocuos. La propagación de la señal requiere también la activación de canales iónicos de apertura por voltaje. La inhibición de los detectores o de los canales iónicos debería tener aplicación terapéutica, en las formas que se indican en los recuadros. Por mor de simplificación se mencionan sólo algunas de las dianas farmacológicas en estudio.

AMADEO BACHAR

un reto. Como ocurre con la terapia génica, lo más probable es que se necesite un virus para transportar las micromoléculas de interferencia por ARN. Ello despierta preocupación en lo concerniente a su inocuidad. El tiempo dirá si el método resulta eficaz en el tratamiento del dolor; por ahora, se presenta como una posibilidad sugestiva.

Supongamos que se desarrolla un analgésico del tipo "bala mágica": un compuesto que elimina de forma específica y efectiva la actividad de una de las moléculas transductoras del dolor en los nociceptores. ¿Proporcionaría esta intervención alivio para el dolor inabordable? Tal vez no: podría resultar insuficiente el cierre de una sola de las puertas de entrada a la ruta del dolor.

Imaginemos, por ejemplo, un medicamento que inutilice el receptor de la bradiquinina, un péptido que se sintetiza durante la inflamación en la periferia. La bradiquinina es un potente estimulador de los nociceptores; un antagonista que bloquee los receptores de los nociceptores impediría dicha activación. Pero no evitaría que las neuronas reconocieran y respondieran a otras moléculas inductoras del dolor generadas tras lesiones o inflamación (protones, prostaglandinas y la proteína factor de crecimiento nervioso, entre otros). De modo similar, la inutilización de sólo los receptores de capsaicina podría no mitigar todos los dolores mediados por protones; bajo determinadas circunstancias, los protones activan en los nociceptores una población distinta de receptores: los canales iónicos sensibles al ácido (o ASIC, de "acid-sensing ion channels").

La médula en el foco de atención

El exceso de receptores podría también compensarse mediante la admi-

nistración de un cóctel de inhibidores que opere sobre múltiples mecanismos del dolor. Otro procedimiento se centraría en moléculas que operen en un dominio más central: sustancias que bloqueen la capacidad de todos los nociceptores —no importa qué estímulos los activaron en su momento— y les impidan transmitir las señales de dolor a las neuronas de la médula espinal.

La morfina y otros opiáceos, que se unen a receptores de opiáceos en las terminaciones de nociceptores que llegan a la médula espinal, se sirven de la última estrategia. Mediante la activación de los receptores en cuestión, los opiáceos impiden la liberación del neurotransmisor; bloquean así la transmisión del mensaje de dolor a las neuronas de la médula espinal. Y minan la capacidad de las neuronas del asta dorsal para responder a las señales dolorosas. Dado que estas drogas operan sobre la médula espinal, deberían, en teoría, tratar todo tipo de dolores; pero se vienen centrando en los relacionados con la inflamación.

Para nuestro infortunio, los receptores de opiáceos se presentan en las neuronas de cualquier zona del cuerpo, incluidos el cerebro y el sistema gastrointestinal. Semejante ubicuidad explica que la morfina y sus análogos generen una amplia batería de efectos secundarios no deseados; entre ellos, un estreñimiento grave y la parada respiratoria. Con tales problemas a la vista, resulta muy modesta la dosis de fármaco que se administra con fiabilidad al paciente. Buena parte de los médicos se muestran reacios a recetar opiáceos por miedo a que los pacientes se vuelvan adictos. La adicción, sin embargo, no es común en las personas que consumen opiáceos como analgésicos. En parte para evitar algunos de los efectos indeseables, los opiáceos acostumbran aplicarse directamente en el espacio lleno de fluido que rodea a la médula espinal (vía intratecal). Las medicinas pueden administrarse también por inyección (para el dolor postoperatorio) o por medio de un sistema de bombeo implantado en el paciente (para el dolor crónico).

Centrémonos en las alternativas a los opiáceos. Las drogas que obstruyen la acción de los canales de calcio impiden la liberación de neurotransmisores desde las terminaciones de los nociceptores en la médula espinal. Según se cree, la gabapentina (Neurontina), un anticonvulsivo, aliviaría algunas formas de dolor mediante la interacción con una subunidad específica de ciertos canales de calcio. La ziconotida (Prialt), un fármaco extraído del veneno de un gasterópodo del océano Pacífico, inhibe una variedad distinta de canal de calcio, el de tipo N.

Como ocurre con los receptores de opiáceos, los canales de calcio de tipo N se encuentran por todo el sistema nervioso. Si la ziconotida se administrase de forma sistémica, la presión sanguínea caería en picado. De ahí que el compuesto se administre por vía intratecal. Aunque la toxina bloquea el dolor, su acción en el interior del sistema nervioso central genera aún efectos secundarios molestos: mareos, náusea, dolor de cabeza y desorientación, entre otros. La zinecotida se administra, de preferencia, a pacientes con cáncer en fase avanzada que no obtienen alivio de ningún otro modo.

En fecha reciente, las drogas que operan sobre los receptores de los canabinoides —los mediadores en los efectos de la marihuana— han experimentado un avance en las pruebas clínicas. Estos agentes parecen aliviar el dolor de varias formas: mediante su interposición en la transmisión de la señal entre los nociceptores y sus células diana y a través de la reducción de la actividad de las células inflamatorias.

Bloqueo de los receptores NMDA

Algunos investigadores centran sus esfuerzos en impedir que las neuronas espinales respondan a los neurotransmisores liberados por los nociceptores (en concreto, al aminoácido glutamato, portador del mensaje del dolor). El glutamato activa varios receptores en el asta dorsal de la médula espinal. De ellos, la clase NMDA participa en la sensibilización central, lo que la convierte en una diana lógica para los nuevos analgésicos.

Todas las neuronas poseen algún tipo de receptor NMDA. Una inhibición simultánea de todos los tipos supondría una auténtica catástrofe: pérdida de memoria, ataques y parálisis. Para evitar tales reacciones, se busca alterar las versiones del receptor que abundan en el asta dorsal. En investigaciones sobre animales, los compuestos que se unen a una forma que contiene la subunidad NR2B han cosechado resultados alentadores. Ha ocurrido con ratones a los que se les suministró un inhibidor de NR2B directamente en el fluido espinal, que mostraron menor sensibilidad al dolor que los animales sin tratar. La droga revertió también la alodinia en múridos que presentaban daño en nervios periféricos.

Varios nociceptores liberan neurotransmisores peptídicos: por ejemplo, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Al actuar sobre receptores discretos, estos péptidos activan neuronas de transmisión del dolor en la médula espinal. Por tanto, se espera que los fármacos que impiden la interacción con dichos receptores sean de utilidad. Lamentablemente, el bloqueo selectivo del receptor que usa la sustancia P (el receptor neuroquinina-1 o NK-1) no ha superado los ensayos clínicos para el dolor, quizá porque el bloqueo de ese receptor resulta, por sí solo, insuficiente.

La industria farmacéutica está desarrollando antagonistas que mitigarían la agonía de las migrañas, al interponerse en la liberación de CGRP en los vasos sanguíneos, en la superficie del cerebro. No obstante, se desconoce si la desactivación de CGRP en la médula espinal bastará para paliar el dolor.

¿Matar al mensajero?

Si todos los intentos de modular la señalización del dolor fracasan, uno puede plantearse eliminar al mensajero. El corte de los nervios nociceptivos, sin embargo, suele resultar contraproducente porque, como hemos señalado, el daño en un nervio promueve el inicio de un dolor más tenaz y persistente. La sección de cordones de la médula espinal que llevan información al cerebro (cordotomía) constituyó un tiempo práctica común; hoy, en cambio, se reserva para pacientes terminales de cáncer que no responden a ningún tratamiento analgésico. El problema de este último procedimiento es que el cirujano no puede cortar de modo selectivo las vías del "dolor".

Existe una posible solución que está cosechando éxitos en animales. Se trata de una terapia molecular basada en la selección de un subgrupo de neuronas de la médula espinal que reciben señales de nociceptores. Esta terapia letal para la célula acopla la saporina, una toxina, a la sustancia P. La sustancia P de este complejo se une a los receptores NK-1, con la consiguiente internalización del mismo; por fin, la saporina se libera para matar a la neurona. Dado que el complejo entra sólo en células que cuenten con un receptor NK-1, se espera que los efectos secundarios sean limitados.

No obstante, la ablación de neuronas en la médula espinal debería considerarse un método de último recurso: las neuronas del sistema nervioso central no se regeneran, así que los cambios que resulten serán, para bien o para mal, permanentes. Esta misma permanencia no se produce en el sistema nervioso periférico, en donde las fibras cortadas se regeneran. De manera ideal, las terapias que recomponen las ramas de los nociceptores que detectan las señales —las dosis elevadas de capsaicina, por ejemplo— detendrían el dolor, pero permitirían que las ramas crecieran de nuevo, restaurando la detección normal del dolor en la zona del tejido antes inervado.

Puede que las neuronas no sean las únicas dianas farmacológicas para superar el dolor. Algunos estudios indican que la glía, las células que nutren a las neuronas del sistema nervioso central, entra en acción en respuesta al daño causado a los nervios periféricos. La glía emigra a la región del asta dorsal asociada con los nervios lesionados. Descarga allí un aluvión de compuestos; éstos excitan a los terminales de los nociceptores e instan la liberación de neurotransmisores en la médula, con la permanencia consiguiente de la señal dolorosa. Algunas de estas sustancias (factores de crecimiento, citoquinas, etcétera) tornan sobreexcitables las neuronas del asta dorsal; las drogas que bloquean esa hiperactividad deberían ayudar a reducir la sensibilidad excesiva. Varios grupos trabajan en la identificación e inhibición de las moléculas responsables del reclutamiento y activación de la glía cuando los nervios sufren una lesión.

Las prostaglandinas se encuentran entre las sustancias claves que la glía libera cuando se activa en la médula espinal. Allí potencian el dolor mediante el bloqueo de receptores de la glicina alojados en las neuronas del asta dorsal. La glicina, un neurotransmisor inhibidor, apacigua a estas neuronas. Por tanto, los NSAID pueden operar no sólo entorpeciendo la síntesis de prostaglandinas en la periferia (la forma mejor conocida), sino también mediante la inhibición de las enzimas

DIANAS FARMACOLOGICAS EN LA MEDULA ESPINAL

Para que las señales de dolor de los nociceptores se transmitan al cerebro a través de neuronas de la médula espinal, los nociceptores deben liberar señales químicas, como el glutamato y la sustancia P, en el asta dorsal de la médula. Estos compuestos deben detectarse entonces por medio de receptores específicos de las células nerviosas del asta dorsal. Más aún, para que los nociceptores liberen sus moléculas de señalización, los canales de calcio en las terminaciones de los nociceptores deben abrirse. La morfina y otros opiáceos relacionados, hoy entre los calmantes más eficaces, operan a través de la activación de receptores de opiáceos que inhiben canales de calcio. Pero los opiáceos acarrean efectos secundarios inaceptables. Se están buscando agentes que operen sobre otras dianas en la médula espinal.

Diana: canales de calcio en los nociceptores
La gabapentina (Neurontina), la ziconotida (Prialt) y otros fármacos alivian el dolor mediante la inhibición de canales de calcio específicos en los nociceptores; se están buscando otros agentes bloqueadores.

Diana: receptores NMDA
Ciertos inhibidores impedirían la transmisión de señales dolorosas por parte de neuronas del asta dorsal al tiempo que combatirían la hipersensibilidad de esas células.

Diana: receptores NK-1
Se espera que la sustancia P pueda usarse para llevar una toxina a las células del asta dorsal que presentan receptores NK-1; ello mataría a las células y detendría su señalización del dolor.

AMADEO BACHAR

ANALGESICOS EN DESARROLLO

La tabla inferior recoge algunos compuestos con mecanismos de acción nuevos que se están ensayando en humanos (se omiten nuevas variantes de los opiáceos, los inhibidores de COX y otros fármacos clásicos). Las pruebas clínicas avanzan por etapas: la fase I evalúa la seguridad, la fase II estudia la eficacia y la fase III implica un análisis de mayor alcance.

COMPUESTO (FABRICANTE)	MECANISMO DE ACCION	ETAPA DEL ENSAYO	COMPAÑIAS QUE ESTUDIAN UN AGENTE RELACIONADO
AMG-517 (Amgen)	Bloquea el receptor de capsaicina	Fase I	GlaxoSmithKline; Neurogen
EVT-101 (Evotec)	Bloquea los receptores NMDA que portan la subunidad NR2B	Fase I	Roche; Merck & Co.
Icatibant (Sanofi-Aventis)	Bloquea un receptor de bradiquinina	Fase II	Merck & Co.
NGX-4010 (NeurogesX)	Sobreestimula el receptor de capsaicina	Fase III	
NMED-160 (Neuromed Pharmaceuticals)	Bloquea los canales de calcio de tipo N	Fase II	
Ralfinamide (Newron Pharmaceuticals)	Bloquea los canales de sodio	Fase II	
RN624 (Rinat Neuroscience)	Impide que el factor de crecimiento nervioso estimule los nociceptores	Fase II	Amgen
SAB-378 (Novartis)	Activa un receptor de canabinoides	Fase II	GW Pharmaceuticals; GlaxoSmithKline

FUENTE: FRANZ F. HEFTI *Rinat Neuroscience Corporation*

COX en la glía. En este último caso, la liberación directa de inhibidores de COX en el fluido espinal podría minimizar los efectos secundarios causados por la aplicación sistémica. Un medicamento que aumentase la actividad de los receptores de glicina rebajaría también la transmisión de los mensajes de dolor al cerebro.

Cuestión de percepción

En este artículo hemos pasado revista a diversos métodos para el tratamiento del dolor. Todos ellos se han revelado prometedores en estudios sobre animales. Los que despiertan mayor interés dejan intacta la sensibilidad normal, al tiempo que disminuyen la sensibilización (hipersensibilidad) que caracteriza a los dolores inflamatorio y neuropático difíciles de tratar; asimismo, presentan un perfil de efectos secundarios aceptable. Sin embargo, ¿ayudarán estas terapias a los pacientes? ¿Funcionarán para todos los tipos de dolor? Cuestiones todavía abiertas.

Al margen de la farmacológica, existen otras vías que merecen exploración. Nos referimos a la psicoterapéutica. La psicoterapia resulta indicada para el dolor sin paliativo, sobre todo el asociado con la fibromialgia, el síndrome de colon irritable y otras patologías carentes de causa orgánica reconocida.

Hace alrededor de un decenio, un grupo de investigadores de la Universidad McGill demostraron que la hipnosis alteraba la actividad cerebral y la percepción del dolor. Hipnotizaron a los voluntarios; les convencieron de que el baño de agua caliente en el que habían introducido las manos resultaba más desagradable o más agradable de lo que era en realidad.

Mediante tomografía por emisión de positrones se registró la actividad cerebral. Observaron que la corteza somatosensorial, que responde a la magnitud del estímulo físico, se encontraba activa en ambas situaciones. Pero una segunda región del cerebro, la corteza cingulada, mostraba mayor actividad cuando los individuos creían que el estímulo era más desagradable. Ello sugería que la hipnosis cambiaba el modo en que los probandos percibían las sensaciones. Con un mayor conocimiento sobre la modulación cerebral de la experiencia dolorosa, podrían desarrollarse mejores terapias cognitivas para moderar la percepción del dolor.

Por nuestra parte, esperamos que la investigación de los mecanismos de la percepción del dolor conducirán a tratamientos eficaces y seguros que alterarán el futuro del dolor, de modo que vuelva atrás, hacia un tiempo en el que no existía.

Los autores

Allan I. Basbaum y David Julius colaboran en el estudio de los mecanismos moleculares y celulares del dolor. Basbaum, que se formó en la Universidad de Pennsylvania, es profesor y director del departamento de anatomía de la Universidad de California en San Francisco (UCSF). Julius, doctor en bioquímica por la Universidad de California en Berkeley, es profesor de farmacología celular y molecular en la UCSF.

Bibliografía complementaria

THE PERCEPTION OF PAIN. A. I. Basbaum y T. Jessel en *Principles of Neural Science*, dirigido por Eric R. Kandel et al. McGraw-Hill, 2000.

MOLECULAR MECHANISMS OF NOCICEPTION. David Julius y Allan I. Basbaum en *Nature*, vol. 413, págs. 203–210; 2001.

IMMUNE AND GLIAL CELL FACTORS AS PAIN MEDIATORS AND MODULATORS. S. B. McMahon, W. B. Cafferty y F. Marchand en *Experimental Neurology*, vol. 192, n.º 2, págs. 444–462; 2005.

EMERGING STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN. Dirigido por James N. Campbell et al. IASP Press, 2006.

Anillos negros

El descubrimiento teórico de un agujero negro anular abre la puerta a propiedades insospechadas de universos con dimensiones ocultas

Roberto Emparan

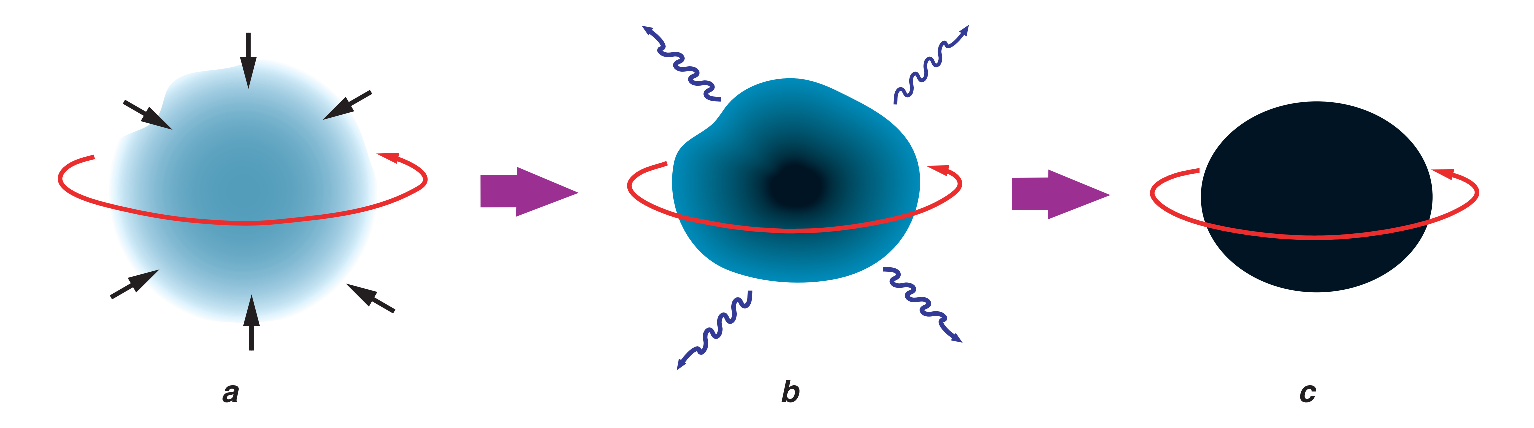
Ningún objeto macroscópico del universo puede ser más sencillo que un agujero negro. Este descubrimiento, consecuencia de una serie de estudios de los años sesenta y setenta del pasado siglo, basados en la teoría general de la relatividad de Einstein, causó tal conmoción, que Subrahmanyan Chandrasekhar lo describió como la experiencia que más le había impresionado en toda su vida científica. Aquí trataremos no sólo de poner en su contexto esta declaración sobre los así llamados teoremas de unicidad, sino de ir más allá para mostrar su reverso: en años recientes se ha descubierto que la extrema simplicidad de los agujeros negros puede dar paso a una complejidad que todavía estamos intentando desentrañar. Esa nueva complejidad provendría de la posible existencia de dimensiones adicionales del espacio. Un primer hallazgo en esta dirección ha sido el descubrimiento de un nuevo tipo de agujero negro: un *anillo negro*.

La imagen habitual de un agujero negro es la de un pozo en el espacio del que es imposible escapar. Se trata, sin embargo, de una imagen demasiado estática. Conviene añadirle otras propiedades que convierten el agujero negro en un objeto *dinámico*: además de poseer una masa, puede girar sobre sí mismo, vibrar e interaccionar con el medio que lo rodea, de una manera no muy distinta de como lo hacen otros objetos astrofísicos o incluso las partículas elementales. Quizá resulte insólita esta actividad en un objeto que, al fin y al cabo, consiste esencialmente en espacio y en tiempo que sufren una distorsión extrema. Pero un observador en el exterior del agujero negro puede perfectamente asignarle una masa (midiendo la fuerza gravitatoria que ejerce sobre los objetos que lo rodean) y un giro sobre sí mismo (mensurable a través del arrastre del espacio circundante). Por otro lado, si lanzamos un cuerpo al agujero negro, éste lo irá "digiriendo" mediante movimientos de vibración y generando ondas gravitatorias hasta que alcanza de nuevo el reposo.

La unicidad

Para conocer las propiedades de un agujero negro, nos basta con medir dos magnitudes: su masa, que denotaremos por M, y su momento angular, que se suele representar con la letra J. Para una masa dada, J es mayor cuanto mayor es la velocidad de giro. Tanto la masa como el momento angular son magnitudes especialmente importantes para describir la dinámica de un sistema, ya que se mantienen constantes a lo largo de la evolución normal de éste. (En la teoría de la relatividad masa y energía son convertibles entre sí y por tanto esencialmente equivalentes.) La solución de agujero negro más general conocida, hallada en 1963 por Roy Kerr, contiene dos parámetros correspondientes a M y J. Los teoremas de unicidad demuestran que no hay otros agujeros negros. La solución de Kerr describe de manera exacta todos los agujeros negros posibles en el universo.

Para apreciar la sencillez extrema de los agujeros negros, hagamos una comparación con el tipo de descripción que requieren los demás objetos macroscópicos del universo, esto es, aquellos cuyo tamaño es superior a la escala atómica.



1. UNICIDAD DE LOS AGUJEROS NEGROS. En el proceso en que una distribución inicial de masa (*a*) experimente el colapso gravitatorio originario de un agujero negro, éste se despoja, mediante emisión de radiación gravitatoria (*b*), de todas las propiedades que no se hallan asociadas a una magnitud física conservada, como la masa *M* y el momento angular *J*. Los teoremas de unicidad nos dicen que existe un solo agujero final (*c*), resultante de ese proceso.

ROBERTO EMPARAN

Por ejemplo, para especificar la estructura de una estrella de tipo solar necesitamos un conocimiento detallado de la distribución y propiedades del gas caliente que la constituye, lo que involucra diversas ramas de la física (nuclear, atómica, hidrodinámica, de plasmas, etc.). De manera más simple, si sólo quisiéramos describir la forma del Sol, comenzaríamos por aproximarnos mediante una esfera de un cierto radio. Pero dicha esfera está achatada; si quisiésemos más detalles, deberíamos proporcionar su radio ecuatorial y su radio polar. Para una precisión cada vez mayor en la descripción de la forma del Sol, necesitaríamos un número muy grande de otros parámetros, que caracterizarían otras deformaciones cada vez menos simétricas.

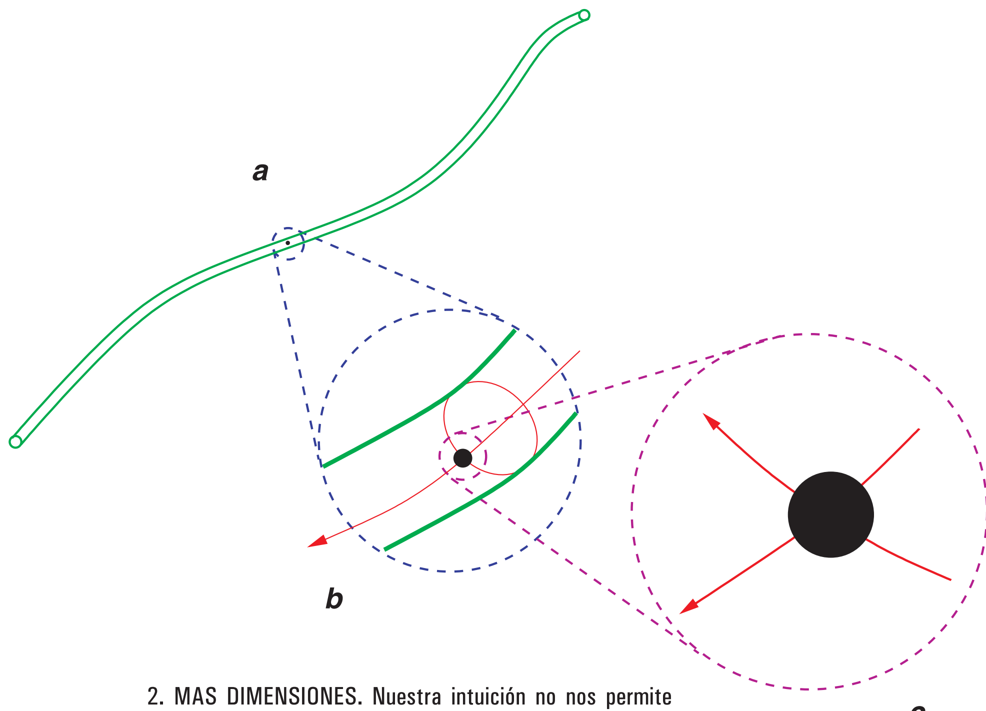
Sin embargo, toda esta complejidad es innecesaria cuando tratamos de los agujeros negros. Si bien éstos, cuando rotan, tampoco son exactamente esféricos, sus desviaciones de la esfericidad perfecta quedan completamente determinadas por la masa y la velocidad de giro. No se necesita ningún otro número para conocer la forma del agujero negro. Por otro lado, la única teoría que necesitamos para estudiar la física del agujero negro es la teoría general de la relatividad de Einstein, que describe la dinámica de la geometría del espacio-tiempo. Conocidos el momento angular y la masa, es posible hacer predicciones para cualquier fenómeno físico donde intervenga un agujero negro; por ejemplo, la emisión de ondas gravitatorias durante su “digestión” de los objetos que traga. Los físicos tienen predilección por las situaciones en que fenómenos de la mayor complejidad derivan de principios conceptualmente muy sencillos. Si además, como sucede en este caso, esta sencillez no es sólo resultado de aproximaciones, sino que es exacta, resulta fácil entender la declaración de Chandrasekhar.

Así, en su simplicidad, los agujeros negros se asemejan a las partículas elementales, que también vienen especificadas por un conjunto reducido de números. Dos electrones cualesquiera son totalmente idénticos, y a su vez perfectamente distinguibles de otras partículas con diferentes números cuánticos, como los protones o los neutrinos. Sin embargo, esta unicidad, que nos resulta natural en el nivel microscópico, sorprende en los agujeros negros, que alcanzan tamaños de decenas de millones de kilómetros (los agujeros negros en los centros galácticos) y se forman por el colapso gravitatorio de distribuciones complicadas de materia. En el proceso a través del cual la materia colapsa para dar lugar al agujero negro, se elimina toda la información sobre la composición y distribución precisa, salvo en lo que se refiere a la masa y momento angular del agujero negro resultante. Desde este punto de vista, podríamos considerar a los agujeros negros como gigantescas partículas elementales.

Otras dimensiones

Los teoremas de unicidad relativos a los agujeros negros son enunciados matemáticamente rigurosos, de gran generalidad y esenciales para nuestro estudio de esos objetos ubicuos en nuestro universo. Sin embargo, pese al cuidado con que están formulados, contienen una hipótesis implícita de validez quizá limitada: que el universo consta de tres dimensiones espaciales (y una temporal, que en adelante siempre dejaremos implícita). En la época en que estos teoremas se demostraron, dicha suposición parecía incuestionable: para fijar la posición de cualquier punto, bastan tres números: la distancia en altura, anchura y profundidad respecto a un punto de referencia dado. (Lo ratifican todas las observaciones.) En otras palabras, todos los objetos que conocemos pueden moverse hacia delante y hacia atrás, hacia arriba y abajo, y hacia la izquierda y la derecha, pero no en cualquier otra dirección.

No obstante, desde hace al menos dos décadas, las investigaciones teóricas, especialmente dentro del contexto de las teorías unificadas de supercuerdas, vienen sugiriendo persistentemente la posible existencia de dimensiones espaciales adicionales. Dichas dimensiones se extenderían en direcciones perpendiculares a las tres que observamos (algo difícil de visualizar, dado que nuestra intuición está forjada en el mundo macroscópico de tres dimensiones, pero fácil de formular matemáticamente). Hasta ahora no nos habrían resultado perceptibles por estar “enrolladas” sobre sí mismas, formando pequeños círculos de un radio inferior al de



2. MAS DIMENSIONES. Nuestra intuición no nos permite imaginar fácilmente un número de dimensiones mayor que tres. Por eso, en las representaciones gráficas eliminamos alguna de las dimensiones habituales para dar cabida a las dimensiones extra. Así, imaginemos que nuestro universo habitual se extiende a lo largo de una dirección lineal, en vez de tres. Podemos entonces representar otra dimensión extra como un pequeño círculo a lo largo de esa línea, lo que confiere al espacio total una estructura tubular, como la de una manguera (*a*). Visto desde gran distancia, el radio del tubo nos resulta imperceptible, por lo que describimos el universo como unidimensional. Sin embargo, al aumentar la resolución de nuestros instrumentos (*b*) podemos discernir la existencia de una dirección circular adicional, perpendicular a la anterior. En este espacio, un objeto (un miniagujero negro, por ejemplo) cuyo tamaño sea mucho menor que el radio del tubo (*c*) verá bidimensional y aproximadamente plano el espacio circundante.

ROBERTO EMPARAN

las distancias más cortas que hemos podido explorar.

La teoría de supercuerdas, pese a no haber recibido todavía el respaldo experimental, sigue siendo el mejor candidato que poseemos para conseguir una descripción unificada, en un marco mecánico-cuántico, de todas las partículas y fuerzas del universo, incluida la gravedad. Por complicados motivos técnicos, en esta teoría el número total de dimensiones espaciales debe ser igual a nueve (o diez, en la extensión conocida como *teoría M,* que engloba a todas las teorías de supercuerdas). Dado que sólo observamos tres dimensiones espaciales, las seis (o siete) dimensiones restantes deben estar enrolladas en pequeños círculos o creando espacios más complicados. Desconocemos, sin embargo, el tamaño que deben tener estos espacios adicionales. Es posible que haya círculos de diferente radio. Sólo sabemos que sus tamaños han de ser lo suficientemente pequeños como para no haberse manifestado hasta ahora en ninguno de nuestros experimentos.

En los aceleradores

Durante los últimos años se han estudiado modelos en los que únicamente la gravedad, y no las demás fuerzas (esto es, las eléctricas y nucleares), se propagaría en las dimensiones adicionales, que podrían tener un radio de hasta la décima de milímetro.

Uno de los efectos más importantes en estos modelos es que la gravedad se vuelve mucho más intensa a distancias cortas. La fuerza de la gravedad podría incluso convertirse en la interacción dominante en los experimentos que se llevarán a cabo en los aceleradores de partículas actualmente en proyecto o ya en construcción, como el Gran Colisionador de Hadrones (LHC) en el CERN, cerca de Ginebra.

Tal circunstancia daría lugar a consecuencias absolutamente espectaculares: la atracción gravitatoria superintensa en las colisiones entre partículas haría que éstas sufriesen el colapso gravitatorio y formasen miniagujeros negros en el laboratorio, con un radio de alrededor de 10^{-16} mm. Al ser el tamaño de estos miniagujeros negros mucho menor que el radio de las direcciones adicionales del espacio, también estas parecerían grandes desde el punto de vista de los agujeros negros. Con otras palabras, dichos objetos verían que el espacio a su alrededor consta de más de tres dimensiones espaciales, pero sin percibir que varias de ellas están enrolladas en círculos.

Resulta claro, por tanto, que si queremos entender la física de los miniagujeros negros de laboratorio, toda la teoría de agujeros negros desarrollada en los años sesenta y setenta debe ser revisada y extendida a espacios con más de tres dimensiones. Un paso importante en esta dirección lo habían dado, ya en 1986, Robert Myers y Malcolm Perry, ambos entonces en la Universidad de Princeton, quienes resolvieron las ecuaciones de Einstein para un número arbitrario de dimensiones y hallaron soluciones que describen agujeros negros neutros caracterizados por su masa y rotación. En muchos de sus aspectos, son similares a los agujeros negros más comunes, de tres dimensiones. En particular, todos estos agujeros negros multidimensionales tienen una forma esférica (es decir, una esfera en más dimensiones), con un cierto achatamiento si giran sobre sí mismos.

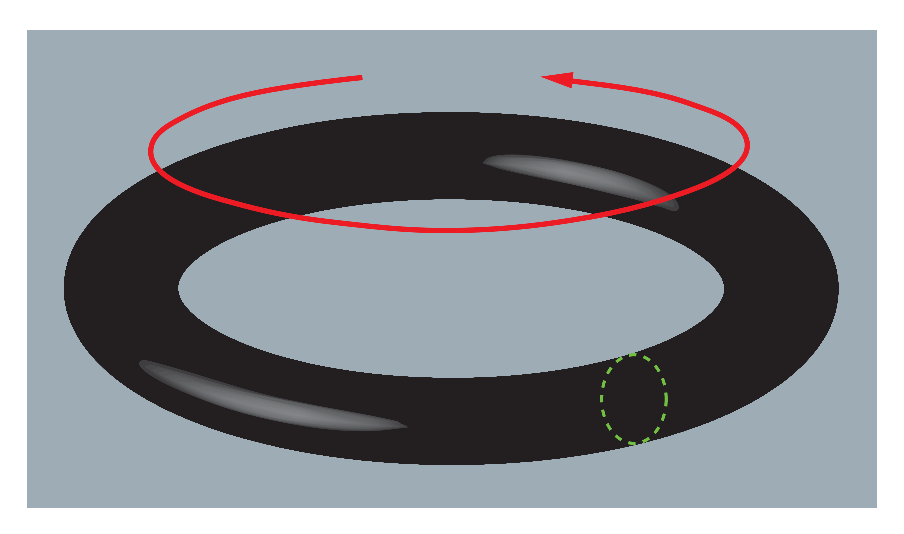
Es natural preguntarse ahora si podemos alcanzar, para estos agujeros negros, resultados similares a los que se demostraron en el caso del espacio tridimensional. ¿Son los únicos agujeros negros posibles cuando hay más de tres dimensiones? ¿Existen extrapolaciones multidimensionales de los teoremas de unicidad de los agujeros negros?

El fin de la unicidad

Durante muchos años se dio por sentado que la respuesta a estas preguntas debería ser afirmativa. Sin embargo, ahora sabemos que no lo es. Si bien la teoría de los agujeros negros en espacios con más de tres dimensiones se encuentra en vías de desarrollo, estudios recientes han re-

velado resultados sorprendentes, con una variedad de formas y comportamientos muy superior a lo permitido en tres dimensiones. En otoño de 2001, en colaboración con Harvey Reall, encontramos en el espacio cuadridimensional una solución exacta de las ecuaciones de Einstein que describía un agujero negro en forma de anillo, algo que, como hemos visto, no es posible en tres dimensiones debido a los teoremas de unicidad. Dado que la fuerza de la gravedad hace que unas partes del anillo atraigan fuertemente a otras, el objeto en cuestión tendería a colapsar sobre sí mismo. Pero descubrimos que si se hace rotar el anillo a una velocidad adecuada a lo largo de su dirección circular, la fuerza centrífuga resultante podría equilibrar la atracción gravitatoria y aportar una solución perfectamente aceptable.

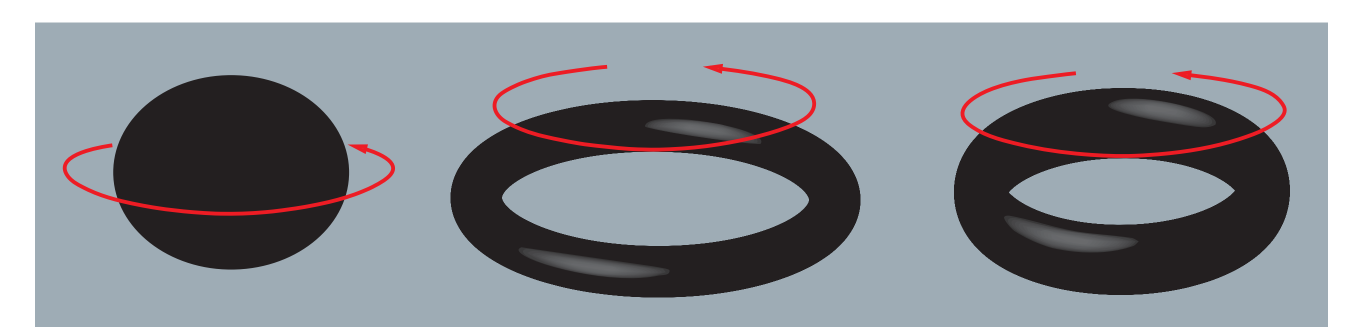
En razón de su forma denominamos al objeto *anillo negro*. Al igual que otros agujeros negros, posee una cierta masa y, dado que gira, también un momento angular. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con los agujeros negros en tres dimensiones, ahora esas dos magnitudes no son suficientes para caracterizar de forma unívoca el objeto. Un estudio en detalle muestra que en cuatro dimensiones es posible tener *un* agujero negro esférico (casi esférico) y *dos* anillos negros, todos ellos con idénticos valores de la masa y el momento angular. Esto constituye una demostración manifiesta de que los teoremas de unicidad de agujeros negros, establecidos en el marco de las tres dimensiones, no pueden extenderse a cuatro dimensiones. En otras palabras, la aparente simplicidad extrema arriba mencionada caracteriza sólo a los agujeros negros de tres dimensiones.



3. UN ANILLO NEGRO es un agujero negro con forma de rosquilla en un espacio de cuatro dimensiones. En la ilustración se ha eliminado una de las dimensiones (y después hemos proyectado sobre el plano de la hoja). Por ello, cada una de las secciones a ángulo fijo, aquí representadas como un círculo verde discontinuo, es en realidad una esfera. La fuerza centrífuga generada por la rotación del anillo en el sentido de la flecha roja impide que el anillo se desplome bajo su propia atracción gravitatoria.

Este descubrimiento plantea muchas preguntas básicas acerca de los agujeros negros en espacios multidimensionales cuya respuesta todavía desconocemos. ¿Existen, en cuatro dimensiones, agujeros negros con otras formas? ¿Cuál es el catálogo completo de los agujeros negros en cuatro dimensiones? ¿Existen anillos negros, o nuevos tipos de agujeros negros, cuando hay más de cuatro dimensiones? Esperamos obtener claves sobre estas cuestiones en un futuro próximo, pero podemos ya ver que, en caso de verificarse experimentalmente la producción de agujeros negros en el laboratorio, sus propiedades podrían ser bastante diferentes de lo supuesto hasta ahora. Podría incluso darse el caso de que los resultados experimentales revelasen aspectos de los agujeros negros que todavía no han aparecido en los estudios teóricos.

Conviene, sin embargo, tener presente que los modelos teóricos que predicen la producción de agujeros negros en nuestros laboratorios constituyen sólo una de las alternativas desarrolladas para vaticinar los resultados de los experimentos que, en el plazo de unos pocos años, se van a llevar a cabo en el CERN. En otras propuestas diferentes, la fuerza de



ROBERTO EMPARAN

4. EL FIN DE LA UNICIDAD DE LOS AGUJEROS NEGROS (en cuatro dimensiones). En el espacio de tres dimensiones, los *teoremas de unicidad* nos dicen que basta con especificar la masa M y momento angular J de un agujero negro para determinarlo: no existe otro agujero negro con esos mismos parámetros. Esto deja de ser cierto en cuatro dimensiones. Dentro de ciertos rangos de valores de la masa y del momento angular, existen tres objetos con los mismos valores de M y J: un agujero negro aproximadamente esférico y dos anillos negros, uno en forma de aro y el otro más distorsionado por la curvatura espaciotemporal.

la gravedad no se hace tan intensa a las escalas de energía alcanzadas por nuestros aceleradores; en tal caso, no habría posibilidad realista de producir miniagujeros negros. Incluso en el marco de las teorías de cuerdas, pudiera suceder que el radio de las dimensiones espaciales adicionales, demasiado pequeño, se escapara a la detección. Parece, además, harto improbable que los efectos de otras dimensiones alcancen a manifestarse en los agujeros negros de origen astrofísico, cuyo tamaño es superior al kilómetro.

Aun así, en los últimos años los agujeros negros, por ser los objetos básicos de la teoría de la gravedad, han desempeñado una función clave en la investigación teórica, en particular en la teoría de supercuerdas. Sabemos que las reglas que rigen los agujeros negros pueden cambiar sorprendentemente cuando consideramos más de tres dimensiones espaciales. Esto ha proporcionado un nuevo ímpetu al estudio teórico y sistemático de la dinámica de la gravedad multidimensional, que puede proporcionarnos claves sobre cuestiones fundamentales, entre ellas, por qué el número de dimensiones espaciales de tamaño macroscópico en nuestro universo es igual a tres. Al fin y al cabo, los agujeros negros describen situaciones en las que la geometría del espaciotiempo se lleva a condiciones extremas, y según hemos visto, el descubrimiento de los anillos negros nos revela que algunas propiedades de los agujeros negros son privativas del caso tridimensional.

¿Más objetos negros?

Otro aspecto que interesa a los físicos teóricos es la variedad que pueden llegar a presentar los agujeros negros. Ya hemos referido que, con la existencia de anillos negros, se tienen tres tipos de "objetos negros" diferentes, aunque con la misma masa y momento angular. Si bien este es el primer ejemplo en que observamos la ausencia de unicidad, es justo admitir que tres objetos no constituyen una gran variedad. ¿Sería posible una diversidad mucho mayor, que permitiese diferenciar entre la inmensa cantidad de formas en que se pueden crear agujeros negros mediante el colapso gravitatorio de distintas distribuciones de materia? De ser así, las dimensiones adicionales del espacio podrían codificar una información sutil sobre la estructura del agujero negro. En la actualidad no tenemos apenas muestras de esta estructura en lo que se refiere a los agujeros negros neutros. No obstante, en el campo de la teoría de cuerdas se está dedicando un esfuerzo considerable a escudriñar la estructura de ciertos anillos negros, y de otras soluciones muy relacionadas con ellos. En este contexto restringido se ha descubierto que la inclusión de dimensiones adicionales engendra una enorme variedad de soluciones, todavía por analizar, que, quizá, permita desentrañar la estructura de los agujeros negros. Paso a paso, estas investigaciones pueden suministrarnos claves importantes acerca de una de las cuestiones primeras de la física: ¿cuál es la estructura del espaciotiempo a las distancias más pequeñas concebibles, allí donde los efectos de la mecánica cuántica priven quizá de sentido a las nociones mismas de espacio y tiempo?

El autor

Roberto Emparan estudió en la Universidad del País Vasco y posteriormente ha trabajado como investigador en la Universidad de California en Santa Bárbara, en la Universidad de Durham en el Reino Unido y en el Centro Europeo de Investigaciones Nucleares (CERN), y trabaja como investigador vinculado a la Universidad de Barcelona. Desde 2003 es profesor en la Institución Catalana de Investigación y Estudios Avanzados (ICREA). Su investigación se centra principalmente en el estudio de la gravedad y los agujeros negros en el contexto de la teoría de cuerdas.

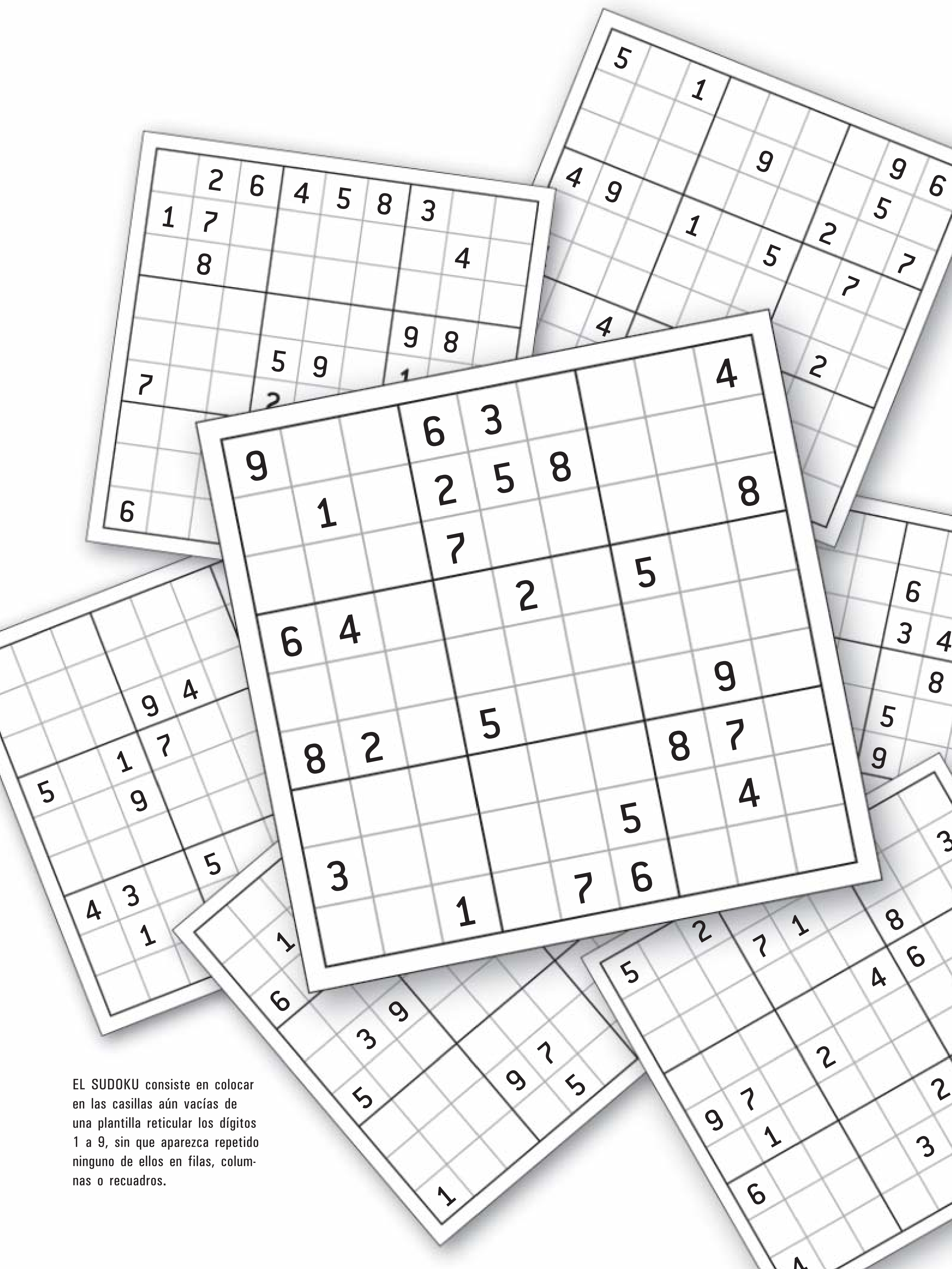
Bibliografía complementaria

AGUJEROS NEGROS Y TIEMPO CURVO. Kip S. Thorne. Editorial Crítica; 1995.

NUEVAS DIMENSIONES PARA OTROS UNIVERSOS. Nima Arkani-Hamed, Savas Dimopoulos y Georgi Dvali en *Investigación y Ciencia*, n.º 289, octubre 2000.

A ROTATING BLACK RING IN FIVE DIMENSIONS. Roberto Emparan y Harvey S. Reall en *Physical Review Letters*, vol. 88, pág. 101101; 2001.

AGUJEROS NEGROS CUÁNTICOS. Bernard J. Carr y Steven. B. Giddings en *Investigación y Ciencia*, n.º 346, julio 2005.

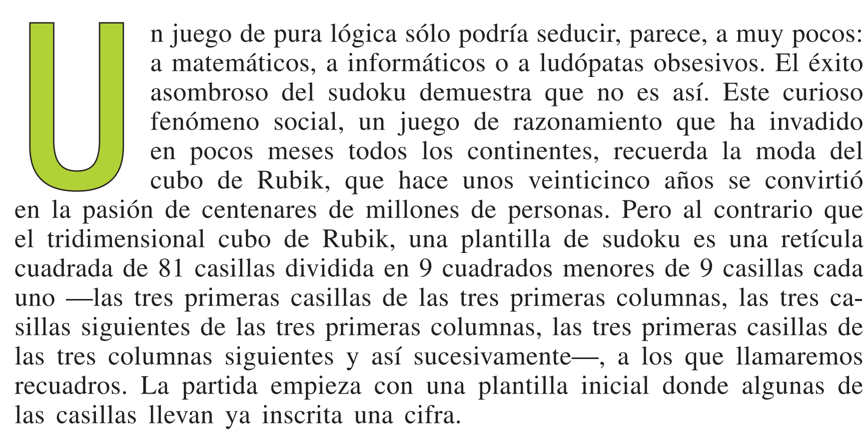


EL SUDOKU consiste en colocar en las casillas aún vacías de una plantilla reticular los dígitos 1 a 9, sin que aparezca repetido ninguno de ellos en filas, columnas o recuadros.

Sudoku

Este juego no requiere la aplicación de matemática alguna, ni siquiera de la mera aritmética. Sin embargo, encierra en sí interesantes problemas matemáticos

Jean-Paul Delahaye



JEN CHRISTIANSEN; FUENTE: JEAN-PAUL DELAHAYE

Un juego de pura lógica sólo podría seducir, parece, a muy pocos: a matemáticos, a informáticos o a ludópatas obsesivos. El éxito asombroso del sudoku demuestra que no es así. Este curioso fenómeno social, un juego de razonamiento que ha invadido en pocos meses todos los continentes, recuerda la moda del cubo de Rubik, que hace unos veinticinco años se convirtió en la pasión de centenares de millones de personas. Pero al contrario que el tridimensional cubo de Rubik, una plantilla de sudoku es una retícula cuadrada de 81 casillas dividida en 9 cuadrados menores de 9 casillas cada uno —las tres primeras casillas de las tres primeras columnas, las tres casillas siguientes de las tres primeras columnas, las tres primeras casillas de las tres columnas siguientes y así sucesivamente—, a los que llamaremos recuadros. La partida empieza con una plantilla inicial donde algunas de las casillas llevan ya inscrita una cifra.

Las reglas son de una simplicidad extrema. Hay que ir ocupando las casillas vacías con los dígitos de 1 a 9, de modo que ninguno aparezca repetido en una misma línea, en una misma columna y en un mismo recuadro. La solución, según los cánones del sudoku, debe ser única. Ninguna operación aritmética (sea la adición, la multiplicación u otra cualquiera) ayudará a resolver un sudoku: las cuadrículas podrían estar ocupadas por nueve símbolos no numéricos (letras, colores, dibujitos, etc.). No se trata, pues, de un juego aritmético, sino combinatorio, y para resolverlo basta y sobra con una lógica implacable y una gran tenacidad.

¿Japonés o norteamericano?

Los primeros sudokus se publicaron en mayo de 1979, en la página 6 del número 16 de la revista estadounidense *Dell Pencil Puzzles and Word Games* (de Norwalk, en Connecticut), con el nombre de *Number Place*, “colocación de números”. Al parecer, su autor fue Howard Garns, arquitecto jubilado fallecido en Indianápolis en 1989 (o en 1981, las fuentes disienten); no pudo, pues, conocer el reciente éxito de su invento. Garns, como todos los primeros autores de sudokus, los componía a mano.

CUADRADOS LATINOS Y SUDOKUS

Los cuadrados latinos, que recibieron ese nombre del matemático del siglo XVIII Leonhard Euler, son matrices cuadradas en las que cada fila y columna es una permutación distinta de los mismos *n* símbolos: ningún símbolo aparece dos veces en una fila o en una columna. Un sudoku ya relleno es un cuadrado latino de orden 9 formado por permutaciones elegidas de modo que cada uno de los 9 recuadros parciales contenga los nueve dígitos de 1 a 9.

Casilla

1	2	3	4
2	3	4	1
3	4	1	2
4	1	2	3

Pequeño cuadrado latino ($n = 4$)

5	8	6	4	2	1	3	7	9
3	2	7	9	6	5	4	8	1
9	1	4	3	7	8	6	2	5
1	6	3	5	8	4	7	9	2
2	4	5	1	9	7	8	6	3
8	7	9	6	3	2	5	1	4
7	5	8	2	1	3	9	4	6
6	3	1	7	4	9	2	5	8
4	9	2	8	5	6	1	3	7

Recuadro

Cuadrado latino que también es un sudoku completo ($n = 9$)

Leonhard Euler

EMANUEL HANDMANN, 1753, PASTEL ORIGINAL EN KUNSTMUSEUM BASEL

Antes de convertirse en un juego presente en la sección de pasatiempos de diarios de todo el mundo, el sudoku llegó a Japón. Allí empezó en 1984 a aparecer en una revista que le dio ese nombre, especie de acrónimo de "las cifras deben quedarse solteras". La revista se reservó los derechos de la denominación "sudoku"; por eso, las demás publicaciones japonesas que fueron publicando el juego adoptaron el nombre original, "Number Place", o su derivado *nampure*. Así pues, el juego se conoce en Occidente con un nombre japonés y en Japón con una denominación occidental.

La difusión mundial del pasatiempo se debe a otro jubilado, el juez neozelandés Wayne Gould, residente en Hong Kong, quien escribió un programa de ordenador que genera automáticamente sudokus. A finales de 2004, el *Times* aceptó su proposición de publicarlos; poco después, en enero de 2005, otro periódico inglés, el *Daily Telegraph,* también los incluía. A partir de ese momento, docenas de diarios de todo el mundo incorporaron el juego a sus páginas, llegando algunos a sacarlo en primera plana, como reclamo publicitario. Tras ellos llegaron las revistas y libros dedicados en exclusiva al sudoku.

Los precursores

El precursor del sudoku no es, como a veces se dice, el cuadrado mágico —una retícula en la que los enteros de todas las filas, columnas y diagonales suman lo mismo—, con el que no tiene otra cosa que ver que los dígitos y la plantilla, sino el cuadrado latino. Un cuadrado latino de lado n es una matriz de n^2 casillas que hay que rellenar con n símbolos de manera que nunca aparezca dos veces un mismo símbolo en una misma fila o en una misma columna (en consecuencia, cada uno de los n símbolos se utiliza exactamente n veces). Su origen se remonta a la Edad Media. Fue Leonhard Euler (1707-1783) quien dio a esa disposición de cifras el nombre de cuadrado latino y la analizó. Existen solamente 12 cuadrados latinos de lado 3, pero ya son 576 los que tienen lado 4 y nada menos que 5.524.751.496.156.892.842.531.225.600 los de lado 9. Si, conforme al espíritu de la teoría de grupos, establecemos que los cuadrados latinos deducibles de otros por operaciones elementales (permutación de líneas o de columnas) sólo han de contarse una vez, el número de cuadrados latinos de lado 9 será sólo 377.597.570.964.258.816 (resultado establecido por Stanley E. Bammel y Jerome Rothstein en 1975).

En 1981, James. R. Nechvatal encontró una fórmula general bastante complicada que proporciona el número de cuadrados latinos de n casillas de lado. Sin embargo, ni esta fórmula ni otras similares permiten deducir el valor asintótico (el orden de magnitud cuando n se hace muy grande) de esa cantidad, que sigue siendo desconocido.

Tantos sudokus como seres humanos

Por definición, un sudoku completo es un cuadrado latino que verifica la condición adicional de que los recuadros de 9 casillas han de contener los dígitos de 1 a 9; hay menos, por consiguiente, que cuadrados latinos de orden 9. El cálculo de su número exacto resulta bastante difícil. Sólo mediante la conjugación del razonamiento —para simplificar el problema— y el ordenador —para examinar sistemáticamente los casos— se ha conseguido contar el número exacto de sudokus completos: 6.670.903.752.021.072.936.960, si se toman como distintas las matrices que se deducen unas de otras mediante operaciones elementales (giros, simetrías, permutaciones de las tres primeras columnas, de las tres primeras filas, etc.). Este resultado, obtenido no hace mucho por Bertram Felgenhauer, de la Universidad Técnica de Dresde, y Frazer Jarvis, de la Universidad de Sheffield, ha sido comprobado varias veces (cosa importante para un resultado obtenido de esa forma).

Si se cuentan como una sola las plantillas que se deducen unas de otras mediante operaciones simples, el número de matrices completas resulta un poco menor que el número de seres humanos de la Tierra: 5.472.730.538. Este recuento debería tranquilizar a los entusiastas del sudoku: aun resolviendo uno por minuto, aun dedicándose a ello durante

los próximos cien años sin parar, no se resolvería ni siquiera un 1 por ciento del total.

Se ha de señalar que un sudoku completo puede proceder de más de una plantilla inicial. Al día de hoy no se ha logrado contar cuántas plantillas iniciales diferentes existen. Se podría considerar que una plantilla inicial sólo es interesante en el caso de que no se pueda hacer "más pequeña", es decir, cuando es una plantilla *mínima*, en el sentido siguiente: al retirarle una cifra, la solución deja de ser única. No se ha podido aún calcular el número de plantillas mínimas, o lo que es lo mismo, el número de problemas de sudoku diferentes.

Otra cuestión de mínimos: ¿cuál es el menor número de cifras que debe colocarse en la plantilla de modo que la solución pueda ser única? Gordon Royle, de la Universidad del Oeste de Australia, ha recopilado más de 38.000 plantillas iniciales con diecisiete números y sólo una solución; y tales, que no pueden convertirse unas en otras mediante operaciones elementales. Gary McGuire, de la Universidad Nacional de Irlanda, en Maynooth, viene buscando una plantilla de 16 cifras que sólo puede rellenarse de una forma, pero hasta ahora no la ha encontrado.

Parece, pues, que la respuesta es 17, pero no se cuenta con una demostración, y según McGuire es poco probable que se llegue a obtenerla. Si se pudiese analizar en sólo un segundo cada plantilla completada para saber si incluye una plantilla inicial de 16 cifras con solución única, se analizarían todas en 173 años. Pero ni siquiera eso está al alcance de los ordenadores actuales. Pronto tardarán un minuto por plantilla completa, con lo que concluirían la labor en 10.380 años. Aun repartiendo el trabajo entre 10.000 ordenadores, llevaría un año. Si no se aprende a reducir el espacio de busca o no se encuentra un algoritmo de búsqueda mucho mejor, el problema quedará pendiente.

Se conoce, en cambio, la solución —77— del problema contrario: "¿Cuál es el número máximo de cifras que pueden darse sin que la solución sea necesariamente única?" Es muy fácil ver que con 80, 79 o 78 datos, si existe solución, será única. Sin embargo, la plantilla del recuadro "El mejor sudoku imperfecto" demuestra que 77 datos no garantizan la unicidad.

Programas

En el caso de los sudokus corrientes (de 9 × 9), no cuesta demasiado escribir programas informáticos capaces de completar cualquier plantilla inicial válida (estos programas, como veremos más adelante, son la esencia de los generadores automáticos de plantillas de sudoku).

Se pueden considerar diversos métodos, pero el más corriente es el de "retroceso sistemático" (*backtracking*). La idea es la siguiente: el programa coloca la cifra 1 en la primera casilla vacía. Si esta elección es compatible con las reglas básicas, continúa con la segunda casilla vacía, en la que coloca un 1, pasa después a la tercera, y así sucesivamente. Cuando tropieza con una incompatibilidad (lo que ocurre muy rápidamente), aumenta en una unidad la cifra recién colocada, y continúa avanzando. Si, al querer aumentar la última cifra colocada, descubre que es un 9 (¡que no es posible reemplazar por un 10!), retrocede más, aumenta en una unidad la penúltima cifra colocada, vuelve a proseguir, etc. (A veces, el programa tiene que

¿16 o 17?

El número mínimo de dígitos que puede darse en un sudoku de 9 × 9 sin que deje de haber una solución única parece ser 17. Mostramos un ejemplo. Un cierto sudoku completo, que los aficionados al juego conocen con el nombre de "me suena mucho", oculta 29 plantillas iniciales, que no son equivalentes entre sí, de 17 cifras. Ese 29 es una cantidad insólita, por lo elevada. Se creía que "me suena mucho" era el sudoku que con mayor probabilidad contenía una plantilla inicial de 16 dígitos con una solución única; sin embargo, una exploración exhaustiva lo ha descartado. Se conoce, eso sí, una plantilla inicial de 16 cifras que sólo puede rellenarse de dos formas. Las reproducimos aquí abajo; difieren en que ochos y nueves están intercambiados.

Una plantilla inicial con 17 cifras

	1							9
			3			8		
						6		
				1	2	4		
7		3						
5								
8			6					
				4			2	
			7				5	

El sudoku "me suena mucho"

6	3	9	2	4	1	7	8	5
2	8	4	7	6	5	1	9	3
5	1	7	9	8	3	6	2	4
1	2	3	8	5	7	9	4	6
7	9	6	4	3	2	8	5	1
4	5	8	6	1	9	2	3	7
3	4	2	1	7	8	5	6	9
8	6	1	5	9	4	3	7	2
9	7	5	3	2	6	4	1	8

Una plantilla inicial con 16 cifras

5		2				4		
			7	1				3
					4	6		
	7		2					
	1							
6					2			
				3			1	
4								

→

...que sólo se rellena de dos formas

5	6	2	3	8/9	9/8	4	7	1
8/9	4	9/8	7	1	6	2	5	3
1	3	7	4	2	5	8/9	9/8	6
3	5	8/9	1	9/8	4	6	2	7
9/8	7	4	2	6	3	1	8/9	5
2	1	6	8/9	5	7	3	4	9/8
6	9/8	1	5	4	2	7	3	8/9
7	2	5	6	3	8/9	9/8	1	4
4	8/9	3	9/8	7	1	5	6	2

JEN CHRISTIANSEN; FUENTE: GORDON ROYLE *Universidad de Australia Occidental*

METODOS DE RESOLUCION

Vamos a examinar aquí cuatro métodos para progresar en la resolución de un sudoku. Conviene aplicar a la vez los métodos 1 y 2 (un poco de uno, un poco del otro), que son los más rápidos. Lo malo es que a veces no llevan demasiado lejos. En tal caso, pasaremos al método 3, y si éste también resulta insuficiente, al método 4, que funciona siempre pero es más delicado. Hay, claro, otros métodos, descritos en páginas especializadas de la Red, aparte de los que usted pueda inventar.

a

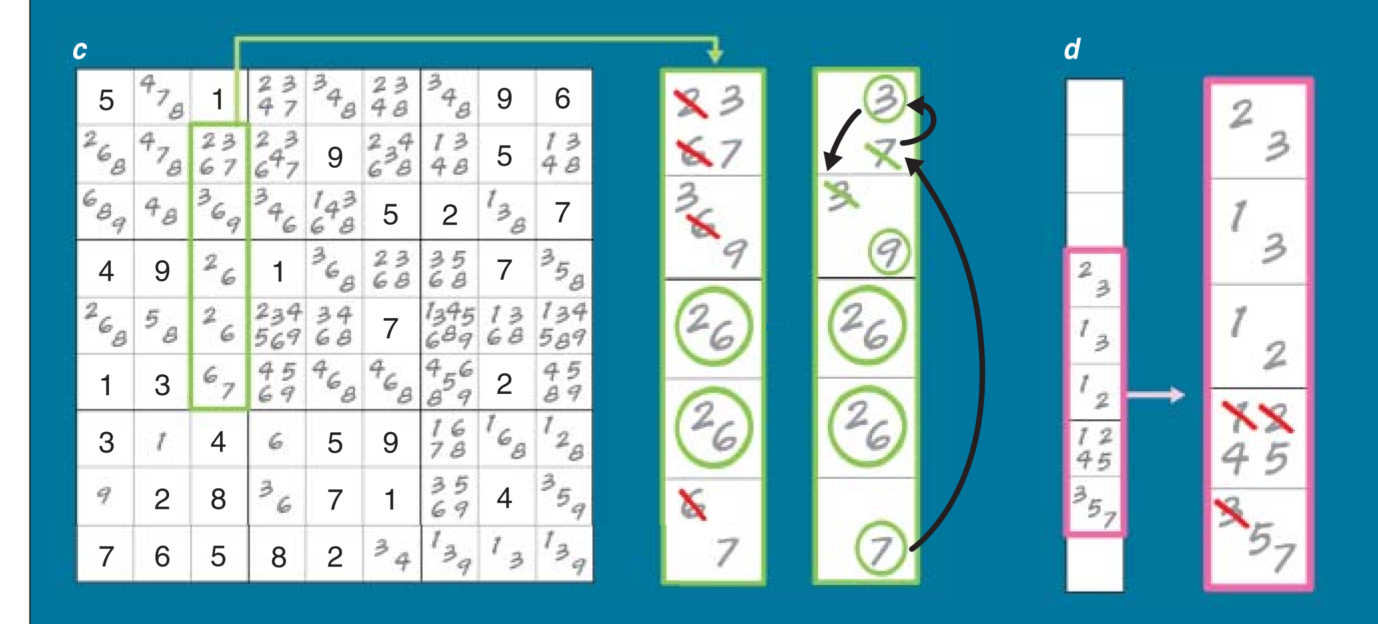
5		1					9	6
				9			5	
					5	2		7
4	9		1				7	
					7			
1	3						2	
3		4		5	9			
	2	8		7	1		4	
7	6	5	8	2				

b

5		1					9	6
				9			5	
				1	5	2		7
4	9		1				7	
	5				7			
1	3	7					2	
3	1	4	6	5	9	7		2
9	2	8		7	1		4	
7	6	5	8	2				

Cifras obligadas

Casillas obligadas



JEN CHRISTIANSEN; FUENTE: JEAN-PAUL DELAHAYE

retroceder varios pasos antes de volver a avanzar.)

Este método, debidamente programado, explora todas las hipótesis posibles sin olvidar ninguna, y por consiguiente acaba por encontrar la solución, si es que existe. Si hay varias (un sudoku imperfecto), las encontrará también.

Caben perfeccionamientos que aceleran el descubrimiento de la solución o soluciones. Tenemos, en particular, la "propagación de restricciones": cada vez que se coloca una cifra, el programa actualiza la tabla de posibilidades restantes para cada casilla vacía y no considera nuevas cifras que no figuren en la tabla.

Las técnicas de retroceso sistemático dan lugar a programas de resolución bastante cortos. El lenguaje *Prolog*, inventado por Alain Colmerauer y Philippe Roussel, de la Universidad de Marsella, en los años setenta resulta particularmente adecuado para redactar programas de resolución de sudokus, pues contiene entre sus mecanismos básicos un algoritmo de "retroceso sistemático". Existen programas en *Prolog* de un centenar de líneas que resuelven con bastante eficacia todos los sudokus de 9 × 9.

Las técnicas de retroceso sistemático no son aplicables por los seres humanos (a menos que posean una paciencia verdaderamente fuera de lo común). Los jugadores humanos utilizan reglas más variadas y sagaces y sólo proceden por tanteo (método equivalente al retroceso sistemático) como último recurso.

Cuando nació el juego, las plantillas iniciales se preparaban a mano, pero ahora prácticamente todas se obtienen mediante programas inspirados en la idea siguiente: se sitúan cifras al azar en el retículo y se aplica un algoritmo de resolución (de retroceso sistemático, por ejemplo). Si

METODO 1: la casilla obligada

Se toma una casilla fija. Al examinar los dígitos presentes en su columna, su fila y su recuadro, tal vez se descubra que sólo existe una posibilidad. En tal caso, se consigna en la casilla. Claro está que si hay varias posibilidades, todavía no se puede llenar la casilla en cuestión.
Ejemplos: En la figura *b*, las casillas señaladas en rojo son las casillas obligadas de la plantilla.

METODO 2: la cifra obligada

Ahora se considera una cifra fija; el 5, por ejemplo. En las columnas 1 y 3 ya hay cincos; no lo hay, en cambio, en la columna 2, en la que ha de figurar uno. ¿Cuál será su puesto? No puede estar en las tres primeras casillas de la columna 2, porque el recuadro situado a su izquierda y arriba ya contiene un 5. Tampoco estará en las tres últimas casillas de la columna 2, porque el recuadro inferior izquierdo ya tiene un 5. Así que el 5 de la columna estará en una de las casillas 4, 5 o 6. Sólo una está vacía: el 5 corresponde a la quinta casilla.
Ejemplos: Las casillas con números azules en la figura *b* corresponden a cifras obligadas por razonamientos como el anterior.

METODO 3: simplificación de series de posibilidades

El método siguiente es de gran potencia, pero exige proveerse de lápiz y goma de borrar. Se anotan en cada caso las cifras que todavía son posibles (*véase la figura c*). Hay jugadores que prefieren poner en las casillas puntitos que representan, según su ubicación, las cifras del 1 a 9: el 1 estará representado por un punto arriba a la derecha, el 2 por un punto en lo alto y al centro, y así sucesivamente.
Ahora tenemos a mano toda suerte de razonamientos, cuyo principio se podrá comprender mediante un ejemplo.
Ejemplo: En la tercera columna, la serie de posibilidades es {2, 3, 6, 7}, {3, 6, 9}, {2, 6}, {2, 6} y {6, 7} que corresponden, respectivamente, a las posibilidades de las casillas 2, 3, 4, 5 y 6. La columna ha de contener un 2 y un 6, que estarán necesariamente en las dos casillas cuyas posibilidades son {2, 6}. En consecuencia, el 2 y el 6 no se encuentran en ningún otro lugar (de esta columna) y pueden borrarse de las otras casillas. La serie de posibilidades de la columna queda simplificada a: {3, 7}, {3, 9}, {2, 6}, {2, 6}, {7}. Pero eso no es todo. Al venir obligada la colocación del 7, también se fuerza la del 3 y la del 9. Las posibilidades, finalmente, se reducen a: {3}, {9}, {2, 6}, {2, 6}, {7}. Sólo persiste una incertidumbre: la colocación del 2 y del 6.
Cuando se utilice el método de simplificación de posibilidades no se ha de olvidar que la serie de la que se parte puede ser, o bien la serie de posibilidades de las casillas de una misma columna, o bien la de las casillas de una fila, o bien las de un recuadro. Claro está, esas simplificaciones interactúan unas con otras.
La formulación de la regla general de simplificación de una serie de posibilidades es la siguiente: si en la serie de posibilidades (de una línea, de una columna o de un recuadro) se pueden encontrar *m* cifras y *m* conjuntos de posibilidades correspondientes a *m* casillas que no utilizan más que estas *m* cifras (aunque no necesariamente todas ellas en cada una de esas casillas), entonces estas *m* cifras pueden suprimirse de los conjuntos de posibilidades de las demás casillas.
Puede ejercitarse simplificando lo más posible estas series de posibilidades:
A {1}, {1, 2}, {2, 3, 4}, {1, 2, 3, 4, 5}, {1, 2, 4} (solución: {1}, {2}, {3}, {5}, {4})
B {2, 3}, {2, 5}, {3, 5}, {2, 3, 5, 7, 8, 9}, {7, 9}, {2, 5, 7} (solución: {2, 3}, {2, 5}, {3, 5}, {8}, {9}, {7})
Provisto de los tres primeros métodos y de las interacciones que se puedan descubrir entre ellos, le será posible resolver una buena proporción de plantillas de sudoku, entre ellas algunas clasificadas como difíciles o diabólicas.

METODO 4: tanteos (prueba y error)

A veces es necesario proceder por tanteo, método bastante incómodo y que exige, bien (*a*) una gran concentración, bien (*b*) muchos lápices de diferentes colores, bien (*c*) utilizar papel de calco, bien (*d*) un programa de ayuda para la resolución de sudokus que permita poner marcas en las casillas y borrarlas.
Los sudokus diabólicos exigen a menudo una fase de exploración por tanteo. Cuando una incertidumbre persiste —por ejemplo, entre dos casillas de la misma línea cuyas posibilidades son {2, 6}, {2, 6}—, se prueba a colocar el 6 en la primera casilla, para ver lo que sale. Aplicando los otros métodos —incluso el tanteo de nuevo, utilizado dentro de sí mismo— se deducen todas las consecuencias posibles. Si tropezamos con una imposibilidad, es que el 6 no se encuentra donde hemos intentado situarlo. Habrá, por lo tanto, que colocar un 2, la única posibilidad que queda.
Si no se descubre ninguna imposibilidad, es que hemos acertado con la solución (dado que es única).
El método de tanteo se funda en el principio de reducción al absurdo.
La dificultad práctica de aplicar este método se debe a que a veces es necesario realizar varios tanteos seguidos y volver atrás en caso de imposibilidad.
La idea del método de tanteo es la misma que la empleada por los algoritmos de retrogradación sistemática (*backtracking*), procedimiento que los programas realizan fácilmente, pero que a la memoria humana le resulta muy costoso.
Llama la atención que el mejor método para una máquina sea el último para la inteligencia humana.

esa plantilla tiene solución única, el programa termina. Si no tiene solución, se elimina uno de sus dígitos y se vuelve a empezar. Si, en cambio, posee varias, se elige una y se le añaden tantas cifras nuevas como sea necesario para que al final no haya más que una solución.

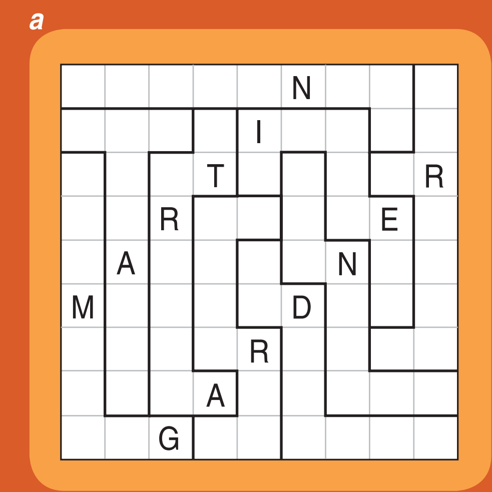
Hay escritos varios programas que tratan de seguir más o menos de cerca los métodos humanos. Aunque más largos que los otros, también son eficaces. Estos programas que remedan el razonamiento humano son útiles para graduar la dificultad de las plantillas propuestas, y en función de los principios de razonamiento que haya que aplicar para completar la plantilla, se califica a ésta como fácil, medianamente difícil, difícil y diabólica.

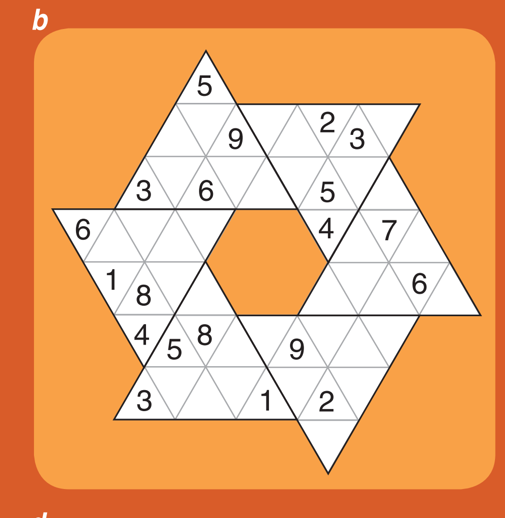
Es de señalar que el problema de completar una plantilla de *Sudoku* equivale al de colorear con nueve colores un grafo (una figura donde puntos, o nodos, están unidos por rayas, o aristas) de manera que dos nodos conectados por una arista no tengan el mismo color. El grafo equivalente constaría de 81 nodos, algunos de los cuales se habrían coloreado ya antes de empezar. Cada nodo (que correspondería a una casilla) estaría conectado con otros 8 (las otras ocho casillas de la columna de la casilla en cuestión), con 8 más (correspondientes a la fila de la casilla) y con aún 4 más (las otras 8 del recuadro de la casilla, pero descontando las 4 ya incluidas en la columna y en la fila), es decir, con otros 8 + 8 + 4 nodos, lo que da un total de $(20 \times 81)/2$ pares de nodos —810— unidos por una arista.

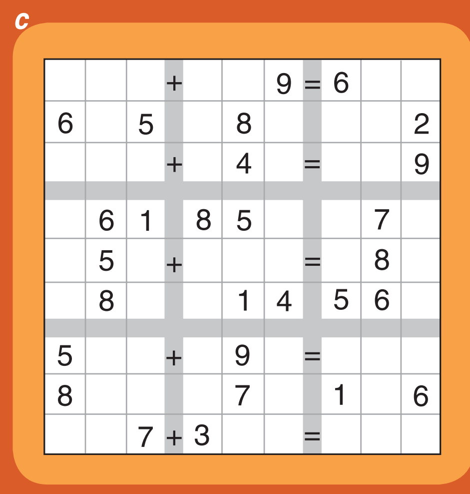
Esta equivalencia con el coloreado de grafos tiene un significado matemático, pues liga el sudoku a una importante clase de problemas, los problemas NP-completos. Estos problemas no pueden resolverse en un tiempo razonable. Un ejemplo bien

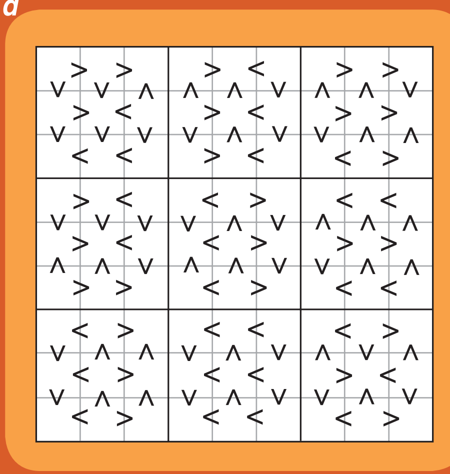
VARIANTES DEL SUDOKU

En los ejemplos que siguen, las reglas del sudoku se aplican, pero con algunos cambios. En *a*, se emplean letras en vez de números y los recuadros internos ya no son cuadrados, sino de formas irregulares. En (*b*), que contiene seis recuadros triangulares, las filas y las columnas inclinadas pueden interrumpirse en el centro, y cuando una fila o columna sólo cuenta con ocho casillas, la casilla contigua que es punta de la "estrella" vale como novena casilla. En *c*, la suma de los números de tres cifras de los primeros recuadros en las filas marcadas con el signo + suman el número de tres cifras del tercer recuadro. En *d*, los signos de mayor y menor indican la relación entre los dígitos. En *e*, las fichas de dominó inferiores han de colocarse en las casillas vacías del retículo. En *f*, se superponen tres sudokus simples.









PARA LAS SOLUCIONES DE ESTOS Y OTROS PROBLEMAS QUE APARECEN EN EL ARTICULO, VISITESE:
www.investigacionyciencia.es

conocido es el de la determinación de la posibilidad de colorear con tres colores los nodos de un grafo de modo que no haya dos nodos unidos por una arista pintados con el mismo color. Takayuki Yato y Takahiro Seta, de la Universidad de Seta, han demostrado hace poco que la resolución de sudokus generalizados —es decir, con retículos de n^2 x n^2, para cualquier valor de n y no sólo 3, y n^2 símbolos diferentes para rellenarlos— es un problema NP-completo: el tiempo requerido para que un programa completase las plantillas iniciales aumentaría vertiginosamente con n. Ya se conjeturaba que así era, pero resulta satisfactorio saber que se ha obtenido una demostración formal.

EL MEJOR SUDOKU IMPERFECTO

Que la plantilla inicial presente 77 casillas rellenas no basta para que la solución sea única. Aunque esta de aquí sólo tiene cuatro casillas vacías, hay dos soluciones: en las primeras dos columnas, el 1 y el 2 que faltan son intercambiables.

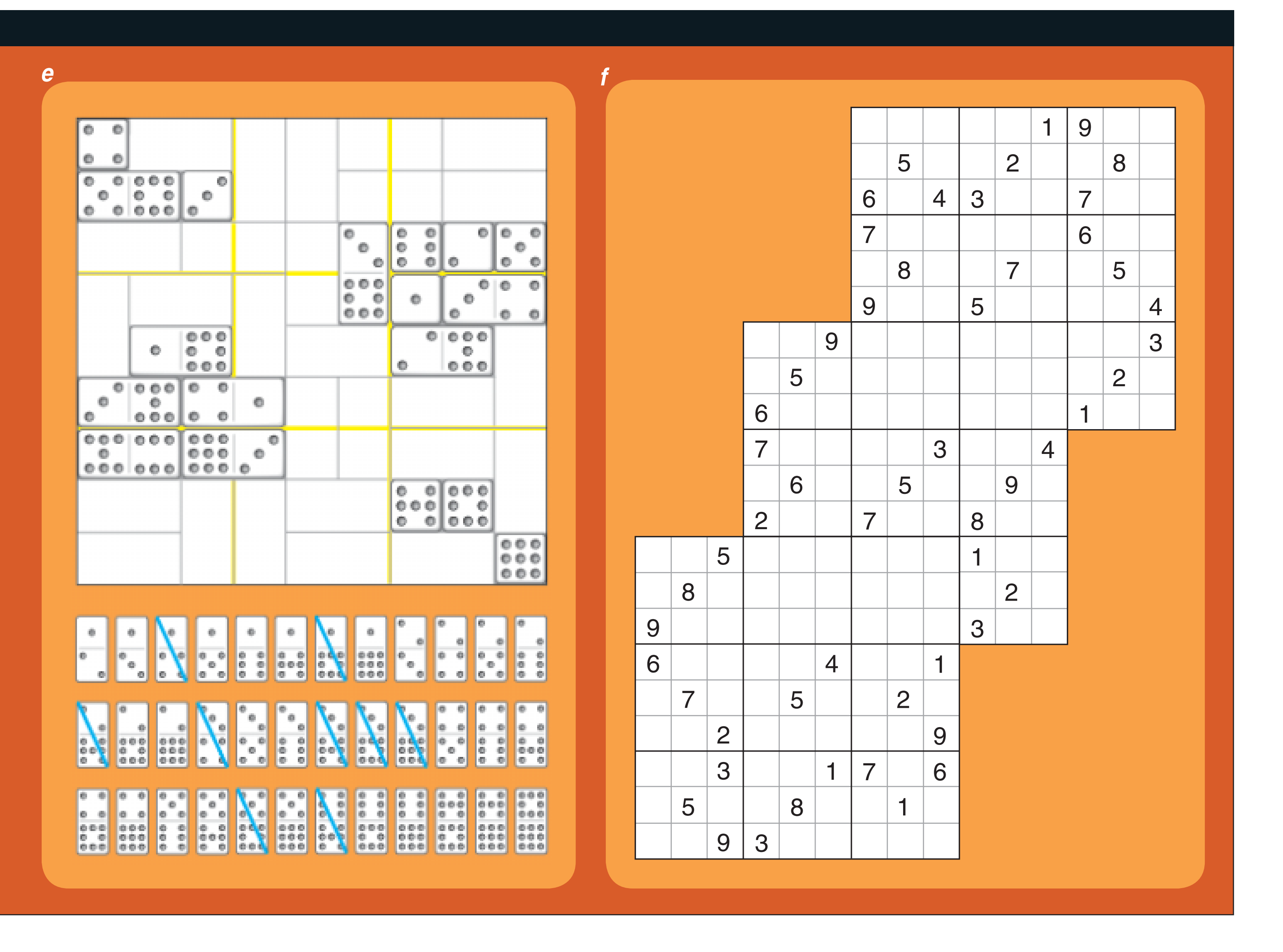
1 2	2 1	3
4	5	6
7	8	9
2 1	1 2	4

		3	4	5	6	7	8	9
4	5	6	7	8	9	1	2	3
7	8	9	1	2	3	4	5	6
		4	3	9	8	5	6	7
8	6	5	2	7	1	3	9	4
9	3	7	6	4	5	8	1	2
3	4	1	8	6	2	9	7	5
5	7	2	9	1	4	6	3	8
6	9	8	5	3	7	2	4	1

Métodos humanos de resolución y variantes

La resolución a mano de los sudokus se ha convertido en la obsesión de millones de entusiastas. Es deseable descubrir las mañas por uno mismo y no consultar recetas hasta haber experimentado un buen rato con el juego. No obstante, pensando en quienes no sepan cómo empezar, he aquí dos principios elementales. El primero consiste en buscar las casillas vacías que tengan mayores condicionantes; se trata, obviamente, de las que pertenecen a una fila, columna o recuadro

JEN CHRISTIANSEN; FUENTE: BOB HARRIS EN *THE GRAND TIME SUDOKU AND THE LAW OF LEFTOVERS*, A K PETERS LTD (*en prensa*) (*a*); ©NONZERO/OLGA LEONTIEVA (*b*); ED PEGG, JR. (*c*); ©NONZERO/CIHAN ALTAY (*d*)



ED PEGG, JR. (*e y f*)

que estén bastante llenos. Con un poco de suerte, las imposibilidades acumuladas (del tipo "la casilla no puede contener un 1, un 3 o un 7, porque ya hay un 1, un 3 y un 7 en su misma columna") pueden determinar unívocamente su valor.

El segundo principio consiste en buscar en qué lugar puede estar una determinada cifra dada en una columna, fila o recuadro dados (por ejemplo, el 3 en la fila 4). A veces esta pregunta tiene una sola respuesta posible.

Es fácil encontrar en Internet programas que generan plantillas de la dificultad que se desee y nos ayudan en la búsqueda de soluciones (pero no completan la plantilla, claro está). Algunos permiten, por ejemplo, anotar marcas provisionales en las casillas y borrarlas, sin que haya que valerse, pues, de lápices y gomas de borrar. Los hay que señalan vínculos entre casillas. No es necesario prohibirse el uso de estos programas, que al eliminar tareas fastidiosas (como el borrado de los errores) nos permiten una mayor sutileza y virtuosismo en los razonamientos combinatorios.

Cuando se canse de las plantillas tradicionales, podrá buscar variantes del sudoku. Son innumerables: se superponen varias plantillas, se sustituyen los cuadrados por otras estructuras y se utilizan colores. El interés de estas variantes es que obligan a efectuar razonamientos nuevos. Y gracias a las versiones gigantes del sudoku, los expertos a quienes una plantilla tradicional sólo les dure un cuarto de hora podrán sumergirse durante un día entero en las delicias de las combinaciones de cifras y casillas.

El autor

Jean-Paul Delahaye es profesor de informática de la Universidad de Lille.

Bibliografía complementaria

SUDOKU. Enciclopedia Wikipedia, 2005: http://en.wikipedia.org/wiki/sudoku.

SUDOKU VARIANT, 2005: http://sudokuvariants.blogspot.com/techiques, 2005.

A VARIETY OF SUDOKU VARIANTS, 2005: http://sudoku.com/forums/viewtopic.php?t=995

http://www.simes.clara.co.uk/programs/sudokutechniques.htm

HOW TO SOLVE? 2005: http://www.sudoku.com/howtosolve.htm

EXPLORING THE MATHEMATICS OF SUDOKU. Sourendu Gupta, 2005. http://theory.tifr.res.in/ffsgupta/sudoku/

Enfermedades transmitidas por mosquitos

Ciertos genes manipulados que bloquean la transmisión de la malaria y el dengue se transportan sobre ADN egoísta y se extienden por las poblaciones naturales

Fred Gould, Krisztian Magori y Yunxin Huang

La malaria mata anualmente a más de un millón de personas, en su mayoría niños menores de seis años. La fiebre del dengue resulta menos letal, pero un brote debilita a millones de personas y desborda con facilidad al personal médico y los hospitales de las ciudades tropicales. Para combatir la malaria y el dengue, la administración sanitaria trata de eliminar los mosquitos, transmisores de ambas enfermedades.

Sin embargo, la escasez de recursos arruina muchos programas de control; tras décadas de fumigaciones sobre el terreno, los insectos desarrollan resistencia a los plaguicidas. Los agentes patógenos evolucionan también: los microorganismos unicelulares que causan la malaria oponen resistencia a los medicamentos contra ella baratos y de uso generalizado como la cloroquina, la primera alternativa para el tratamiento de la malaria. (En el caso del dengue, no hay fármacos para su tratamiento.)

Se cuenta con numerosos grupos de investigación empeñados en el desarrollo de vacunas para esas enfermedades, pero la complejidad biológica de ambos parásitos hace que resulte difícil predecir si la vacunación conferirá una inmunidad amplia. En efecto, la malaria está causada por cuatro especies del protozoo *Plasmodium*; cuatro virus distintos, o serotipos, ocasionan el dengue. Añádase que, si bien los mosquiteros tratados con plaguicidas ofrecen un método asequible para evitar las picaduras nocturnas, los mosquitos portadores del dengue pican durante el día.

Para luchar contra esta triste realidad, varios equipos de investigación (entre ellos el nuestro) exploran una vía distinta para controlar la expansión de las enfermedades transmitidas por mosquitos: mediante la introducción de cambios génicos en cepas silvestres de mosquitos, nos proponemos reducir la capacidad de transmisión de la enfermedad o bien inducir el hundimiento de la población de especies portadoras de enfermedades.

Los biólogos han provocado ya la extinción de otras plagas de insectos mediante métodos genéticos. En el laboratorio, se ha bloqueado la transmisión del dengue y la malaria en mosquitos con fragmentos de ADN modificados por ingeniería genética. Si se introdujesen algunos de esos genes en la población natural de mosquitos, la picadura del insecto seguiría molestando, pero dejaría de constituir una amenaza.

Transgenes y adaptación

Si prescindimos de las preocupaciones en torno a la liberación de mosquitos transgénicos (hablaremos de ello más adelante), hay motivo para ser optimistas en lo concerniente a las posibilidades de éxito de esta estrategia. Merced al desarrollo de la biología molecular, los genéticos pueden realizar cambios específicos en los genomas del mosquito. En 2002, el equipo de Marcelo Jacobs-Lorena, entonces en la Universidad Case Western Reserve, modificó mosquitos de la especie *Anopheles stephensi* con genes que bloqueaban el desarrollo de *Plasmodium berghei*, un pariente de los parásitos de la malaria que infectan a los humanos. En marzo de 2006, el equipo liderado por Ken E. Olson, de la Universidad estatal de Colorado, demostró que, con la inserción de un *transgén* específico —un segmento de ADN foráneo, modificado por ingeniería— en el genoma de mosquitos de la especie *Aedes aegypti* se desactivaba el virus del dengue, a las pocas horas de que la hembra del insecto se alimentara con la sangre de una persona infectada. Se han desarrollado también estrategias génicas que matan a los mosquitos portadores de un determinado gen modificado por ingeniería.

Sin embargo, tener en el laboratorio mosquitos que no transmiten el agente patógeno no sirve de gran ayuda a la sociedad. Aun cuando se criasen y liberasen miles de estos mosquitos transgénicos, apenas incidirían en la salud pública, salvo que los transgénicos compitiesen con las cepas locales y terminaran por reemplazarlas.

Si los mosquitos portadores de genes antiparásitos estuvieran más *adaptados* desde el punto de vista evolutivo que los mosquitos carentes de estos genes, es decir, si dejasen mayor descendencia, una fracción creciente de la población natural de mosquitos dejaría de ser huésped para los parásitos en cada nueva generación. Por ejemplo, si los mosquitos infectados con el parásito vivieran menos o tuviesen menos descendencia, un transgén que matase



1. HACE UN SIGLO la malaria persistía asentada en los Estados Unidos, donde todavía, en 1914, unos 600.000 ciudadanos contrajeron la enfermedad. En esta fotografía, tomada en los años veinte, unos trabajadores cavan zanjas en Virginia para drenar el agua estancada, el hábitat de cría preferido por el principal vector de la malaria, el mosquito *Anopheles*. El Centro Federal para las Enfermedades Contagiosas declaró en 1951 que la malaria se había erradicado de los EE.UU. Pero la malaria, el dengue y otras enfermedades transmitidas por mosquitos se mantienen epidémicas en la mayor parte del mundo. A través del efecto directo de la mala salud y de los efectos indirectos de la pobreza, el estancamiento económico y la tensión social, tales flagelos se convierten en culpables de una fracción notable de la miseria humana. Una solución posible consistiría en alterar el ADN de los mosquitos, para que dejaran de transmitir la enfermedad. Los autores pasan revista a las estrategias génicas para la expansión de genes antiparásitos así como algunos de los riesgos con los que se enfrentaría dicho programa.

CORTESIA DE LOS CENTROS PARA EL CONTROL Y LA PREVENCION DE ENFERMEDADES/*American Scientist*

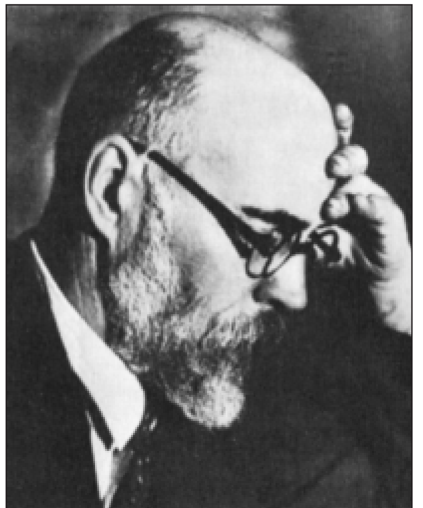
al parásito podría aumentar la idoneidad de su portador. Para nuestro infortunio, esto no es lo que ocurre: los mosquitos expuestos al virus del dengue o al *Plasmodium* son casi siempre tan idóneos, se encuentran tan adaptados, como los que no están expuestos.

Los transgenes antiparásitos no sólo no logran mejorar la idoneidad, sino que a menudo la reducen. Ello se debe a que, en muchos organismos transgénicos, los transgenes se insieren al azar en el genoma, de forma que alteran genes normales en el punto de inserción. El propio transgén codifica ARN o proteína que cambian la función celular debilitando así la adaptación del insecto. Las cepas transgénicas que sufriesen tamaña pérdida de idoneidad se extinguirían si se soltasen en la naturaleza.

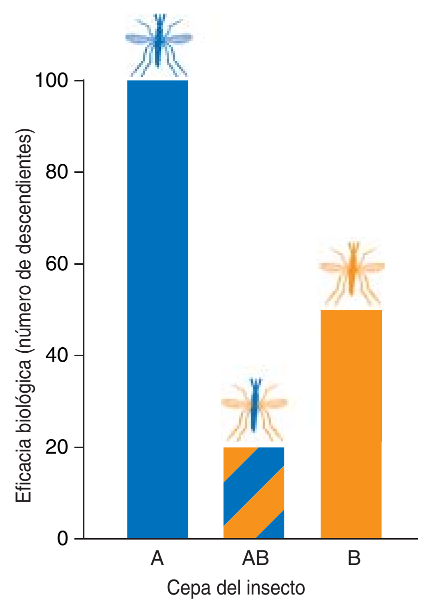
La creación de un mosquito transgénico para luchar contra la enfermedad no constituye un mero ejercicio académico. En fecha reciente, la Fundación de Bill y Melinda Gates donó al norteamericano Instituto Nacional de la Salud más de 35 millones de dólares para el desarrollo de mosquitos transgénicos y combatir las enfermedades que el insecto transmite. La administración sanitaria y organizaciones filantrópicas estadounidenses y extranjeras han contribuido también al financiamiento de esa línea de investigación.

Con independencia de la naturaleza del transgén antipatógeno —un gen antiviral o antiprotozoo, un gen letal u otra entidad distinta aún por desarrollar— el éxito del proyecto depende de la capacidad para introducir ese transgén en la población silvestre, aunque éste reduzca la idoneidad de sus portadores. No se dispone todavía de un método para lograr ese propósito, pero estamos en camino. Partiendo de las reglas de la genética de poblaciones, numerosos investigadores domeñan el ADN *egoísta*, que se propaga al margen de la idoneidad general de su huésped,





2. FREDERIC L. VANDERPLANK (*arriba*) y Alexander S. Serebrovskii (*abajo*) fueron pioneros en la idea del control génico de las especies que constituían plagas, en los años cuarenta del siglo pasado. Sin embargo, ninguno de ellos obtuvo reconocimiento por sus esfuerzos. Los compañeros de Serebrovskii en la Unión Soviética rechazaron su trabajo debido a la política de la era Lysenko, que despreciaba las teorías de Darwin por considerarse ciencia burguesa sin fundamento. Vanderplank, por su parte, nunca llegó a publicar sus descubrimientos. El concepto de subdominancia, de importancia determinante para el trabajo de ambos científicos, describe las circunstancias en las que un cruce entre cepas (*A* y *B en el gráfico de barras de arriba*) da lugar a una progenie (*AB*) menos adaptada que cualquiera de los progenitores.





creando la ilusión de poner en marcha la selección natural a su antojo.

Sustitución de cepas

La idea de diseñar un gen que se propague por una población de una determinada plaga sin que comporte ninguna mejora de la adaptabilidad evolutiva no es nueva. Alexander S. Serebrovskii, de la Universidad de Moscú, y Frederic L. Vanderplank, del Departamento de Investigación de Tanganica, plantaron el germen conceptual de ese método en los años cuarenta del siglo pasado. Se percataron, cada uno por su lado, de que, en ciertas circunstancias, la competencia entre dos cepas de insectos que se entrecruzaban no favorecía al grupo con mayor idoneidad. Esta dinámica corresponde a un escenario génico de *subdominancia*, que causa que la línea más idónea se extinga.

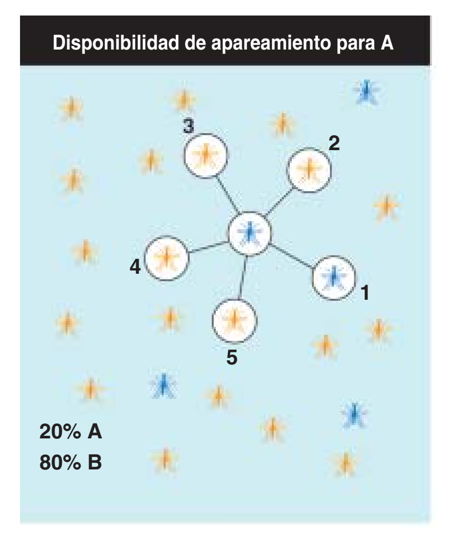
Para explicar la subdominancia, sirve de ayuda repasar los términos *dominante* y *recesivo*, que describen la herencia de los caracteres. Consideremos el caso de dos parentales de rasgos puros de cepas distintas, que se cruzan entre sí: muchas características de su descendencia se beneficiarán de uno u otro de los progenitores. Supongamos que el parental A procede de una línea que produce 100 huevos y el B procede de una que produce 50. Si los descendientes del cruce de A y B generan cada uno 95 huevos, diremos que la elevada producción de huevos corresponde a un rasgo dominante. Si los descendientes ponen sólo 55 huevos, lo consideraremos un rasgo recesivo. Pero si la descendencia del cruce de A × B produce menos huevos que cualquiera de los progenitores (en este caso, menos de 50), la producción de huevos se considera un rasgo subdominante. En la mayoría de los cruces entre cepas, los caracteres no muestran subdominancia; sin embargo, el cruce entre cepas alejadas engendra en ocasiones una descendencia que sobrevive o se reproduce peor que cualquiera de los parentales. (En otras palabras, la descendencia goza de menor eficacia evolutiva.)

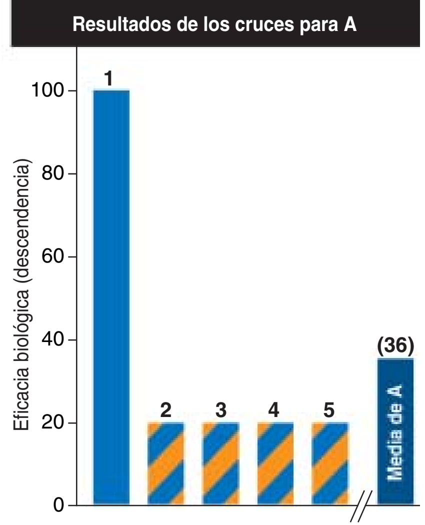
Sin embargo, la idea de que la cepa menos idónea B competiría de forma ventajosa con la cepa A no parece tener sentido en un contexto darwinista. Pero Vanderplank, Serebrovskii y otros se dieron cuenta de que era exactamente lo que acontecía cuando se satisfacían dos condiciones: primera, los descendientes de un cruce se hallaban peor adaptados que cualquiera de los progenitores (subdominancia) y, segunda, el linaje parental menos idóneo era el más abundante. En ese marco, resulta verosímil que los adultos del linaje menos abundante A se reproduzcan con adultos del linaje más común B, produciendo descendencia evolutivamente menos eficaz.

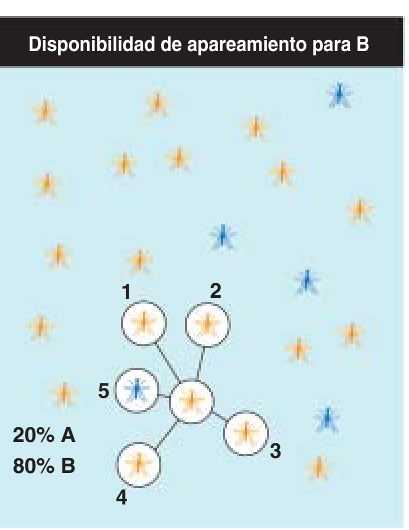
A modo de ejemplo: si el linaje A constituye el 20 por ciento de los insectos en un hábitat determinado y la cepa B alcanza el 80 por ciento, entonces, y en igualdad del resto de condiciones, cuatro de cada cinco individuos del linaje A se aparearán con la cepa B, pero sólo uno de cada cinco individuos del linaje B se apareará con uno de la cepa A. Introduzcamos algunas cifras: si un cruce A × A da una descendencia que produce 100 huevos, un cruce B × B tiene una descendencia que produce 50 huevos y (en condiciones de subdominancia) un cruce A × B genera una descendencia que produce 20 huevos. La producción media de huevos por descendiente hembra de la cepa A será (0,80 × 20) + (0,20 × × 100) = 36; la media por descendiente del linaje B sería (0,20 × 20) + (0,80 × 50) = 44. Aun siendo la cepa A más idónea, la cepa B produce descendencia con una eficacia biológica media superior. Con el tiempo, el linaje B reemplazaría al linaje A.

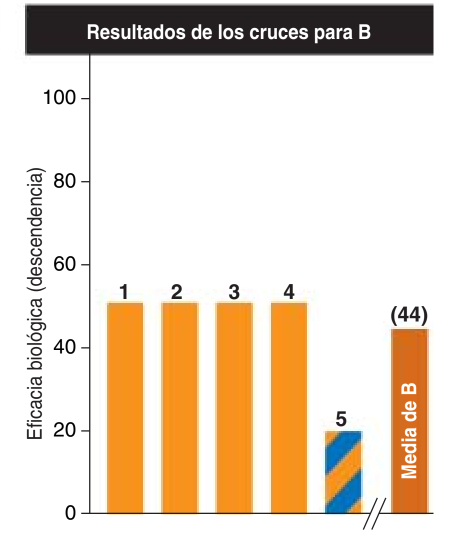
Vanderplank realizó este experimento a finales de los años cuarenta.

3. EN UN CRUCE ENTRE DOS CEPAS DE INSECTOS, la subdominancia cambia la frecuencia de las cepas: la cepa menos adaptada supera en competitividad a la más idónea, en aparente oposición a las leyes de la selección natural. Este ejemplo muestra una interacción hipotética entre una cepa que produce una media de 100 descendientes (*A*) y otra que produce 50 (*B*). Cuando un macho de la cepa A (*azul*) se aparea con una hembra de la cepa A, sus descendientes (*arriba a la derecha, barra 1*) gozan de mayor eficacia biológica (dejan más progenie) que los descendientes de un cruce entre un macho y una hembra de la cepa B (*naranja*) (*abajo a la derecha, barras 1-4*). Sin embargo, la cepa A constituye sólo el 20 por ciento de la población (*izquierda*). Por tanto, cuatro de cada cinco apareamientos de los A tienen lugar con individuos de la cepa B. Estos cruzamientos híbridos producen una descendencia con baja eficacia biológica (*barras a rayas*). Por el contrario, aunque la eficacia biológica de la cepa B sea de suyo menor que la de la cepa A, su elevada abundancia en la población hace que los encuentros de apareamiento con la cepa A sean escasos (sólo uno de cada cinco); pocos miembros de su progenie son híbridos de baja eficacia biológica. Por término medio, la descendencia de la cepa A en este escenario corresponde a 36 de su propia progenie en comparación con una media de 44 de la cepa B. Por tanto, después de una tanda de apareamiento, aumenta la frecuencia de B.









BARBARA AULICINO/*American Scientist*

Se sirvió de dos especies sexualmente compatibles de moscas tsetsé, insectos transmisores del agente de la enfermedad del sueño. (Ante el riesgo de contraer la enfermedad, se había abandonado esa línea de investigación.) Al cruzar las dos especies, obtuvo una descendencia con baja eficacia biológica. Soltó un gran número de individuos de una especie en el hábitat donde la segunda se hallaba mejor adaptada y poseía una eficacia mayor. Con el tiempo, la primera especie superó a la segunda en capacidad de competencia, lo que acarreó el hundimiento demográfico de ésta. En unos dos años, la especie que se había introducido, poco adaptada al hábitat, había desaparecido casi por entero; la región quedó libre de la enfermedad del sueño, convirtiéndose en habitable para la gente de allí y el ganado vacuno.

Serebrovskii desarrolló la teoría para la *translocación cromosómica recíproca*, un tipo de mutación en la que un trozo de un cromosoma se rompe y se une a otro cromosoma. Serebrovskii calculó que hasta los insectos con una eficacia biológica escasa pero portadores de la translocación reemplazarían al *tipo silvestre* —la cepa normal, no mutante, dotada de mayor eficacia biológica— puesto que algunos de los nietos de un cruce entre parentales mutantes y silvestres no heredan una dotación completa de cromosomas (una enfermedad letal). Christopher F. Curtis, de la facultad de higiene y medicina tropical de Londres, señaló que, si la cepa con la translocación portase un gen beneficioso (por ejemplo, uno que confiriese resistencia a la malaria) en el cromosoma translocado, la translocación podría también difundir por la población el gen deseado. Se necesitaba sólo inundar la población natural de la plaga con dicha translocación.

Varios equipos de investigación llevaron a cabo experimentos en el laboratorio y sobre el terreno en los años setenta para someter a prueba las teorías de Serebrovskii y de Curtis. Lograron algunos avances respecto a los estudios de translocación, pero fracasó esa línea de investigación: la reordenación cromosómica incapacitaba al mosquito para sobrevivir en su medio. Se demostró que los productos de la genética clásica eran demasiado toscos para acometer la tarea en cuestión. El interés por esta metodología se esfumó.

Técnica con dos transgenes

La inhibición no duró mucho. Poco después de la primera adición de

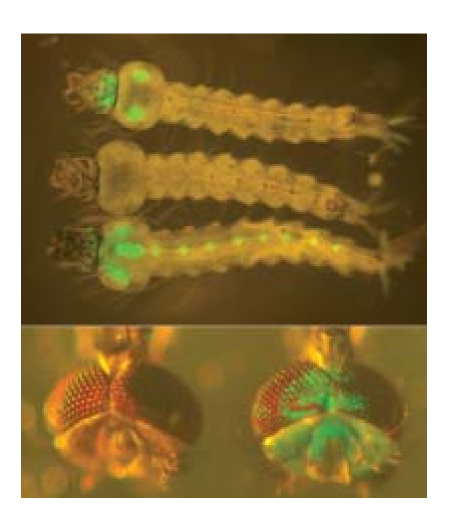
ADN extraño a *Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta, se empezó a explorar el potencial que ello suponía para la manipulación génica de especies propagadoras de plagas. El creciente refinamiento de la biología molecular ha permitido realizar modificaciones génicas precisas.

En ese contexto, el grupo de Stephen Davis, de la Universidad de Nueva Gales del Sur, desarrollaron una idea novedosa para un sistema de dos transgenes que se apoya en la subdominancia para la difusión de nuevos genes en el seno de una población. Imaginaron la creación de dos fragmentos distintos de ADN, o *constructos*, que estuviesen integrados en distintos cromosomas. Cada constructo contenía un interruptor de encendido/apagado y un gen que codificaba una toxina biológica. Por defecto, el interruptor se encontraba en posición de "encendido". El constructo I llevaba también un gen que anulaba la síntesis de toxina por el constructo II; el constructo II contaba con un gen que desactivaba la producción de toxina del constructo I. De este modo, los individuos con ambos constructos, o ninguno, sobrevivían. El tener sólo uno de ellos resultaba letal.

De acuerdo con este modelo, un cruce entre una cepa silvestre y una cepa *homocigótica* para ambos constructos —cada constructo se hallaba pues presente en ambos representantes de un par cromosómico— produciría progenie *heterocigótica* para ambos constructos. (En otras palabras, llevarían sólo una copia del constructo I y una copia del constructo II.) Esta generación sobreviviría. Pero muchos de los de la segunda generación morirían, al heredar sólo uno de los dos constructos, una situación que recuerda el efecto descrito en el modelo de la translocación de Serebrovskii.

Semejante forma de subdominancia obtenida mediante ingeniería es superior a una translocación porque capacita a los transgenes para que se difundan, aun cuando el número de mutantes liberados al medio sea inferior al 30 por ciento de la población. La proporción exacta depende de qué fracción del coste en eficacia biológica se encuentra asociado al transgén.

Además, dado que las cepas manipuladas difieren de las nativas por la presencia de dos genes insertados, y no de una reordenación cromosómica completa, los transgénicos serían más viables bajo las condiciones naturales. Tal y como Curtis señalaba en el caso similar de las translocaciones, un gen antipatógeno incluido en los constructos se distribuiría también por la población. El tener el gen antipatógeno en ambos constructos provee una copia de seguridad en el caso de que una mutación aleatoria inutilice una copia.



4. ESTOS MOSQUITOS TRANSGENICOS (*verde*) son vectores ineficaces para la malaria. Arriba, una larva silvestre (*en medio*) aparece flanqueada por transgénicos mostrados en vista dorsal (*arriba*) y ventral (*abajo*). El adulto de la derecha también es transgénico.

FOTOGRAFIAS DE ITO ET AL. 2002, POR CORTESIA DE NATURE PUBLISHING GROUP/*American Scientist*

En teoría, la probabilidad de éxito sería mayor —y menor el número de insectos manipulados que se necesitaría— si la cepa mutante fuese homocigótica para dos inserciones independientes del constructo I y dos inserciones independientes del constructo II. Nuestro equipo ha elaborado modelos sobre distintos costes de eficacia biológica y diferentes números de transgenes: hemos observado que las inserciones múltiples de un constructo resultan más eficientes que una sola inserción, mientras el coste por inserción se encuentre por debajo del 10 por ciento. Estos modelos predicen cuántos insectos criados en el laboratorio se requieren para saturar una población natural, cifra que corresponde al *tamaño crítico liberado*. Dicho parámetro se sitúa alrededor del 15 por ciento cuando no hay costes de eficacia biológica asociados con inserciones múltiples, un reto difícil para los biólogos moleculares.

La propia liberación de una población de mosquitos transgénicos que alcanzara el 15 por ciento de la población local supone una tarea desalentadora. Cuando los entomólogos empezaron a recurrir a la genética para el control de plagas de insectos en los años cincuenta, criaron los insectos en factorías gigantes que producían millones de individuos por semana. Unas operaciones muy costosas. Un programa de mosquito transgénico podría requerir un número menor de insectos al liberarlos durante un período de bajada estacional en la población o tras fumigar con plaguicida para reducir de forma temporal la población de mosquitos.

Polivalencia del ADN egoísta

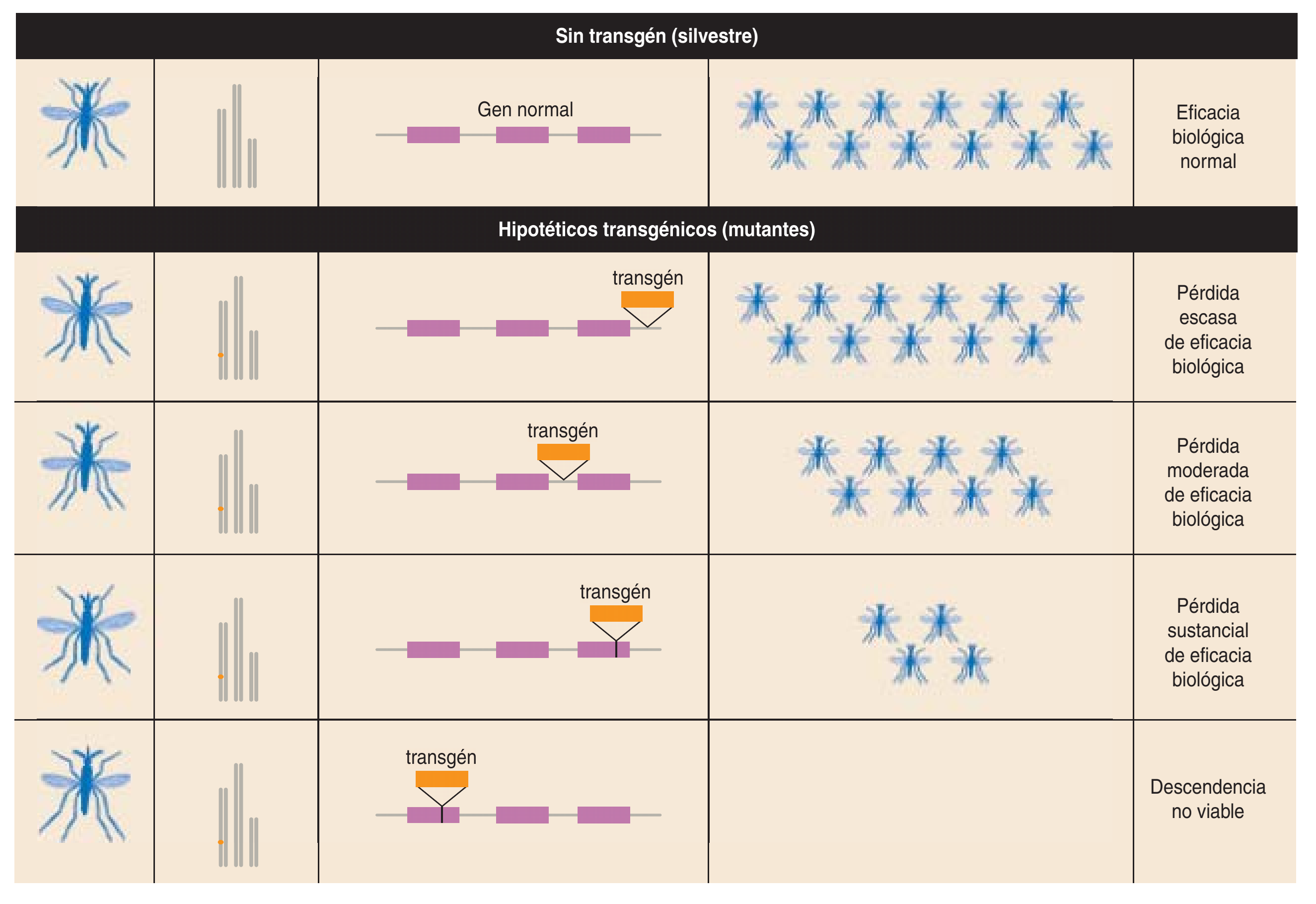
Aunque la estrategia de la subdominancia por ingeniería podría funcionar en algunos casos, el verdadero talismán del control génico de insectos sería un transgén que se propagase, desde unos cuantos individuos, a la población entera. El primer indicio de la posibilidad de alcanzar esta meta vino de un *transposón*, o "gen saltarín", un tipo de ADN egoísta. El transposón codifica una proteína que corta el ADN del transposón liberándolo de su sitio en un cromosoma; luego lo reinserta, al azar, en otra parte del genoma. La maquinaria de reparación del ADN de la propia célula suele rellenar el hueco en la posición original, volviendo a crear la secuencia del transposón. Al final del proceso, la célula huésped cuenta con dos copias del transposón en lugar de una. Si este salto de genes ocurre en una célula que fabrica óvulos o esperma, aumentan las probabilidades de que el transposón se transmita a la progenie. Si el transposón se duplica en cada generación (admitiendo que no perjudica al organismo), se irá asentando en la población hasta que todos los individuos porten una o más copias del mismo.

Este cuadro básico se ha desarrollado, "de forma natural" y por todo el mundo, en las poblaciones de *Drosophila melanogaster* durante los últimos sesenta años. En la actualidad, cualquier mosca de la fruta que se capture de un plátano muy maduro, ya sea en Nueva York o en Nairobi, contiene, a buen seguro, el *elemento P*,

un transposón. Sin embargo, los descendientes de moscas de la fruta aisladas en los laboratorios desde antes de 1950 carecen de este transposón. Aunque se desconoce el origen del elemento P, sabemos que se extiende con prontitud cuando se introduce en una población de laboratorio.

Varios entomólogos han señalado que la "carga" de un gen antipatógeno en un transposón de mosquito conferiría resistencia a la enfermedad a una población entera de mosquitos conforme el transposón saltase de sitio en sitio a lo largo de sucesivas generaciones, aun cuando los mosquitos que portasen estos genes tuviesen una eficacia biológica inferior. No obstante, el éxito de la estrategia no está asegurado. En un experimento realizado con *D. melanogaster* en el laboratorio de Margaret G. Kidwell, de la Universidad de Arizona, el transposón se extendió, según lo previsto, por la población de moscas virgen, pero se perdió el gen marcador con el que se había cargado. Se concluyó que en algún punto durante el experimento, una o más copias del transposón debían haberse "descargado" del gen añadido. Los transposones libres de carga parecían replicarse con mayor prontitud que sus equivalentes cargados, a los que terminaban por sustituir. Queda claro que será necesario estabilizar la composición génica de cualquier transposón que pretenda utilizarse con fines prácticos.

Además de los transposones, los biólogos moleculares investigan sobre otros tipos de ADN egoísta que se encargaría de repartir un gen de interés por una población de mosquitos. El grupo que dirige Austin Burt, del Colegio Imperial de Londres, trabaja con una curiosa secuencia de ADN: un *gen de endonucleasa buscadora* (HEG). La HEG tiene la capacidad única de copiarse a sí misma desde un cromosoma al sitio idéntico en el otro cromosoma del par. Logra esta proeza mediante la codificación de una proteína que reconoce las secuencias de ADN en cualquiera de los lados de la HEG. Cuando la proteína, una endonucleasa de alojamiento, reconoce el mismo patrón de ADN en el cromosoma gemelo, u *homólogo*, corta en dos la secuencia. La célula repara la rotura de doble cadena usando como molde el cromosoma que contiene la HEG,



BARBARA AULICINO Y STEPHANIE FREESE/*American Scientist*

5. LA INSERCION ALEATORIA DE TRANSGENES ejerce efectos muy diversos sobre la eficacia biológica evolutiva (o número de descendientes) en función del sitio de inserción en el genoma. Arriba se observa un gen normal, con regiones del ADN que codifican proteínas (*barras color púrpura*) separadas por ADN no codificante (*trazo fino*). Las inserciones en las zonas no codificantes suelen causar menos perturbaciones de la función génica que las inserciones en las regiones codificantes. Las cuatro filas de abajo representan ejemplos hipotéticos de diversas inserciones en el mismo gen (*punto naranja*) sobre la misma parte de los tres cromosomas del insecto (*barras grises verticales*). Además de la perturbación causada por la inserción aleatoria, los trangenes recortan también la eficacia biológica al codificar para nuevas proteínas o alterar el momento de síntesis o la abundancia de otras proteínas nativas, comprometiendo así las funciones celulares y fisiológicas.

para restañar el corte del ADN. La reparación incorpora la secuencia completa HEG; la célula se torna homocigótica para la HEG. Si el proceso de corte y reparación del ADN ocurre en una célula que luego forma espermatozoides u óvulos, es posible que casi el 100 por ciento de la descendencia herede la HEG. Si los genes de la endonucleasa de alojamiento no son ni beneficiosos ni perjudiciales para la eficacia biológica del organismo, se distribuirán entre el resto de la población, aun cuando fuera baja la frecuencia en un principio. Las HEG se hallan en hongos, plantas, bacterias y bacteriófagos. No así en insectos. Uno de los mayores retos para Burt y su grupo consiste en diseñar una HEG que opere en un animal, objetivo que comparten los farmacólogos en su búsqueda de una nueva herramienta para la terapia génica.

6. UNA TRANSLOCACION CROMOSOMICA RECIPROCA en una cepa de mosquito afectaría a la progenie de la primera generación: los nietos del insecto original alterado genéticamente, o generación F_2. La fila superior representa el apareamiento inicial entre el mosquito silvestre y el mutante (con translocación). En este último, se han intercambiado un fragmento del cromosoma 2 (*azul*) y uno del cromosoma 3 (*verde*). La fila central muestra que la progenie F_1 de un cruce entre estos dos mosquitos posee una cantidad igual de cada segmento cromosómico. El panel inferior muestra que en la generación F_2, debido al barajado aleatorio de los cromosomas durante la formación de los espermatozoides y óvulos, algunos individuos carecen del número normal de segmentos cromosómicos, lo que provoca su muerte.

BARBARA AULICINO Y STEPHANIE FREESE/*American Scientist*

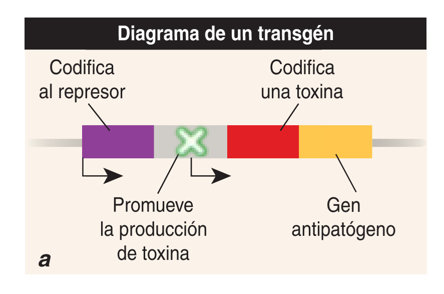
Wolbachia

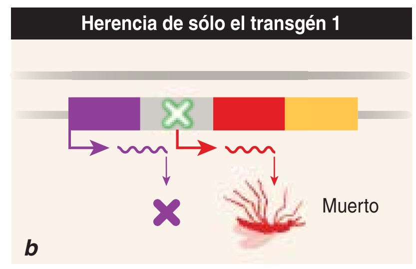
En los tipos de ADN egoísta mencionados intervienen genes que residen en cromosomas del núcleo de cada célula de una plaga alterada genéticamente. Un método alternativo recurre a un elemento génico egoísta presente en el citoplasma. El agente responsable de esta herencia heterodoxa es *Wolbachia*, bacteria intracelular que se transmite sólo a través de la línea femenina (como pasa con la mitocondria) y manipula el éxito reproductor del insecto hospedador. Un tipo de *Wolbachia* causa *incompatibilidad citoplásmica* o, en otras palabras, que la progenie de machos infectados con *Wolbachia* y hembras no infectadas resulte inviable. En cambio, los machos infectados crían bien con hembras infectadas. Esta situación confiere una ventaja reproductora a las hembras infectadas, pues se aparean con éxito con machos infectados y con machos sin infectar. Dado que las hembras infectadas transmiten la infección de *Wolbachia* a su descendencia, masculina y femenina (sea cual sea el estado de infección de su pareja), la frecuencia de *Wolbachia* en la población aumenta sin cesar.

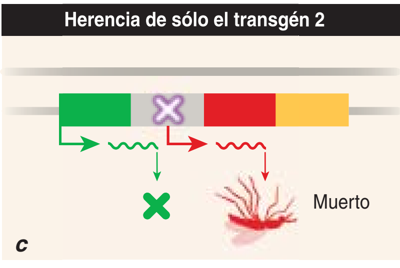
Un grupo liderado por Stephen L. Dobson, de la Universidad de Kentucky, transfirió este tipo de *Wolbachia* a mosquitos de la especie *Aedes aegypti*. Observaron que al parásito le bastaban ocho generaciones para propagarse desde un 20 por ciento al 100 por ciento de una población de laboratorio. La idea de una cepa de *Wolbachia* portadora de un gen antipatógeno resulta harto sugestiva. No obstante, como ocurre con otros métodos, deben superarse varios desafíos antes de poder aplicar el sistema. Los biólogos moleculares necesitan ahondar en la manipulación genética de *Wolbachia*, un proceso que reviste suma dificultad al medrar la bacteria en el interior de las células de otro organismo.

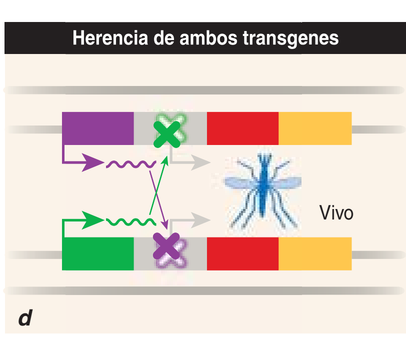
Simple erradicación

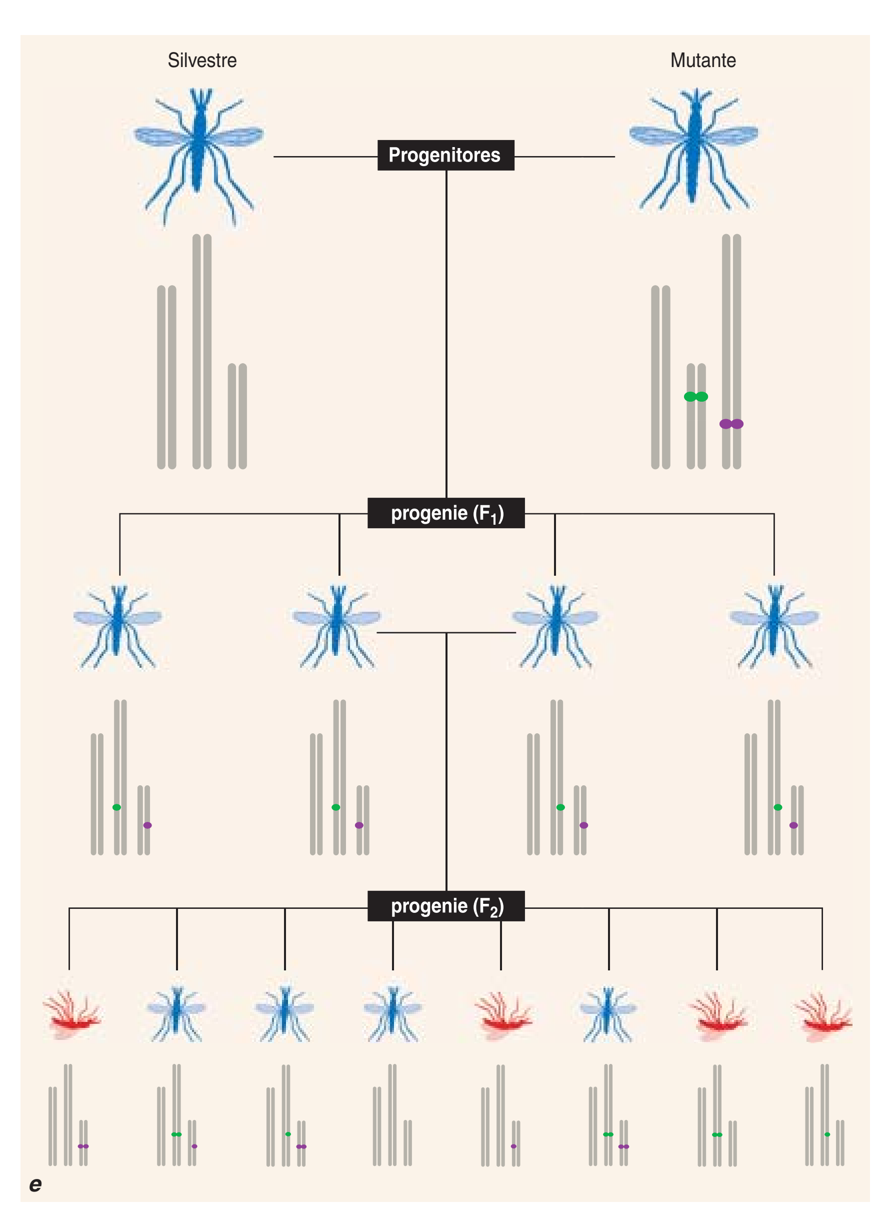
Las estrategias descritas se han diseñado para la diseminación de un gen antiparásito que interrumpiría la











7. UNA DE LAS ESTRATEGIAS de introducción de genes antipatógeno en una población silvestre se sirve de un par de transgenes (*a*). Ambos portan un gen que codifica una toxina letal (*rojo*); cada transgén codifica también un represor que opera sobre el otro (*púrpura y verde*). El gen antipatógeno deseado (*naranja*) tiene su propio promotor, que no se ve afectado por represores. Si un mosquito hereda cualquiera de los transgenes de forma individual, el gen de la toxina permanece activo y mata al individuo (*b y c*). Pero cuando están presentes ambos transgenes, el bloqueo recíproco de la producción de toxina permite que el insecto viva (*d*). El patrón de herencia y mortalidad de este esquema experimental (*e*) guarda semejanza con el de las translocaciones cromosómicas de Serebrovskii.

BARBARA AULICINO Y STEPHANIE FREESE/*American Scientist*

transmisión de la enfermedad, que dejaría intacta la población de mosquitos. Aunque, para los entomólogos, se trataría del mejor medio de control genético, el más eficiente, su puesta en funcionamiento tardará al menos 10 años. Una estrategia alternativa consiste en usar herramientas genéticas disponibles para erradicar de forma temporal poblaciones locales de mosquitos.

El Departamento de Agricultura de los EE.UU. se planteó un objetivo similar en 1958, cuando empezó a erradicar la mosca barrenadora de Florida, causante de infecciones en heridas, mediante la liberación de millones de machos adultos esterilizados por radiación. Se lograron proporciones de machos estériles respecto a machos normales de hasta 100:1, de forma que las hembras nativas se apareaban con machos irradiados para producir embriones que morían rápidamente. A diferencia de las tácticas descritas, los machos estériles no transmitían genes a la población natural, por lo cual las factorías debían producir más machos para irradiarlos en cada generación. Aunque requería un trabajo intenso, la estrategia funcionó: en los últimos 40 años, los entomólogos han empujado a las moscas hacia su extinción desde los EE.UU. hasta el canal de Panamá.

Uno de los problemas de la esterilización es que la radiación debilita a menudo a las moscas, hasta el punto

de mermar su capacidad de aparearse. Además, esta técnica es aplicable sólo a plagas de especies en las que la separación de machos y hembras resulta fácil.

Los genéticos moleculares han superado tales obstáculos mediante la ingeniería de un insecto que vivía y se apareaba con normalidad, pero cuya descendencia sobrevivía sólo si se le administraba tetraciclina. Este antibiótico no se usa para ayudar al insecto a defenderse de las bacterias, sino para controlar la activación/desactivación de un transgén letal.

En 1998, el grupo de Walter J. Gehring, de la Universidad de Basilea, creó las primeras cepas de *Drosophila* cuya descendencia sobrevivía sólo si a sus madres se les había suministrado una dieta que contuviese tetraciclina. En 2005, el grupo encabezado por Luke S. Alphey, de la Universidad de Oxford, informó del primer éxito en la aplicación de la técnica Tet-Off a una especie nociva, la mosca de la fruta mediterránea. Si los entomólogos criaran dicha cepa transgénica de plaga en factorías, administrándole tetraciclina, podrían soltar luego los mutantes para que se apareasen con las plagas nativas y produjesen descendencia que no sobreviviría sin la sustancia en cuestión. Esta estrategia, en la que machos y hembras mueren cuando se les priva de tetraciclina, resulta, en potencia, más resolutiva que la clásica irradiación.

En 2000, fruto de dos investigaciones independientes, una dirigida por Alphey y la otra por Maxwell J. Scout, de la Universidad neozelandesa de Massey, se dio un giro a la estrategia de eliminación de la descendencia. Ambos grupos desarrollaron *Drosophila* transgénica, en la que sólo la hembra mostraba dependencia a la tetraciclina. Merced a dicha característica, se criaría en una fábrica un gran número de individuos, para retirar luego la tetraciclina de la dieta en la última generación, dejando sólo machos adultos listos para ser soltados. El método ofrecería una ventaja adicional: toda la descendencia femenina de estos machos moriría en el campo, mientras que la descendencia masculina sobreviviría y transmitiría los genes letales para las hembras a algunos de sus descendientes, que repetirían el mismo patrón.

Paul Schlielkelman, de la Universidad de Georgia, desarrolló modelos para estudiar la probabilidad de que cepas específicas de mosquitos con genes letales para las hembras afecten a las poblaciones silvestres. Este trabajo mostró que el rendimiento, en cuanto a reducción de la población nativa, de una cepa que portara múltiples copias multiplicaría de 10 a 100 veces la eficiencia de una cepa que matase machos y hembras.

Igual que con los otros métodos de control génico analizados más arriba, la minimización del impacto de los constructos insertados sobre la adaptación o eficacia biológica del mosquito resulta crítica para el éxito de la campaña. Cuando no hay costes en eficacia biológica, un mayor número de inserciones se traduce en un mayor rendimiento, porque una mayor parte de la progenie portará al menos un gen letal para las hembras. Sin embargo, conforme incrementa el coste en eficacia biológica, el número óptimo de inserciones desciende.

De los modelos de costes de eficacia biológica se dedujo una predicción que contradecía la intuición: a saber, que las primeras cepas transgénicas liberadas debían contar con pocas copias del constructo artificial,





8. LA SOCIEDAD SE ENFRENTA A UNA DECISION DIFICIL en cuanto al uso de la ingeniería genética en la lucha contra las enfermedades transmitidas por mosquitos. ¿Es mayor el temor que suscitan los organismos modificados genéticamente que lo que se espera de un mosquito transgénico en cuanto al alivio del sufrimiento de millones de personas? Es de suponer que la sociedad se mostraría reacia a los mosquitos transgénicos por una de las mismas objeciones que se plantean a los cultivos transgénicos: la preocupación de que los genes manipulados pasen a otras especies. Por ironía de las cosas, en el caso de los mosquitos alterados genéticamente los científicos y los expertos en salud pública temen que los genes antipatógenos no se expandan con amplitud suficiente entre la población de mosquitos. Arriba, una manifestación durante el encuentro que la Organización Mundial del Comercio celebró en Montreal en 2003. A la izquierda, una madre consuela a su hijo, que sufre malaria.

CORTESIA DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) *(izquierda)*; *Reuters/Corbis (derecha)/American Scientist*

si bien deberían soltarse cepas con un mayor número de constructos a medida que menguara la población.

El equipo que dirige Anthony A. James, de la Universidad de California en Irvine, estudia la posibilidad de aplicar el método de matar las hembras para el control de *Aedes aegypti*, el mosquito vector del dengue. Pero James y otros expertos son conscientes de que, amén de resolver los imponentes problemas técnicos que entraña el desarrollo de estos y otros tipos de mosquitos modificados por ingeniería, deben enfrentarse a una multitud de preocupaciones sociales y éticas derivadas de la liberación de tales organismos transgénicos.

Contexto social y riesgo

La sola idea de mosquitos manipulados por ingeniería genética provoca temor. Teniendo en cuenta la polémica desatada por los cultivos transgénicos, que no se autoperpetúan, es de esperar que nuestro proyecto de obtener un mosquito más competitivo que los nativos despertará recelos.

La Pew Charitable Fund y otros grupos han empezado a analizar los aspectos sociales, ecológicos y de salud pública que acompañarían a la liberación de un mosquito transgénico. Es necesario que los expertos y la administración sanitaria acometan campañas educativas sobre las propiedades biológicas de los organismos modificados genéticamente. La investigación y la regulación en esta área deberán ponerse al alcance del público para su examen. La suelta de estos mosquitos en países en vías de desarrollo constituye también un desafío. Esperamos que la población se muestre más dispuesta a aceptar este transgénico, considerado el beneficio social que reportará y al hecho de estar en manos de entidades sin ánimo de lucro.

Con todo, para ganar la aprobación, los expertos deben explicar el riesgo real que existe. El nivel de peligrosidad depende del tipo de sistema de transmisión génica y del blanco al que afecte la enfermedad. Por ejemplo, un transposón fabricado por ingeniería sería poco probable que respetara fronteras nacionales, de tal manera que una suelta en un país terminaría por extenderse a los países fronterizos y más allá de éstos. En cambio, si los genes antipatógenos se transportaran en un constructo de subdominancia, la distribución sería local. (Es poco probable que la población de mosquitos transgénicos en áreas nuevas alcance un tamaño suficiente para sustituir a la cepa local.)

También un éxito excesivo resultaría perjudicial. Por ejemplo, si todos los mosquitos de una región determinada estuviesen libres de dengue, una fracción creciente de la población no habría permanecido expuesta nunca al virus. Si el dengue evolucionase entonces de tal forma que se transportara incluso en un mosquito portador de un transgén, la población humana correría el riesgo de una epidemia.

Para nuestra fortuna, el aumento de la resistencia a plaguicidas, que ejercería un efecto similar, no ha provocado tales rebotes epidémicos; sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de futuros brotes. La suelta de mosquitos transgénicos debería acompañarse de cuidadosos planes de monitorización y contingencia —insecticidas, distintas cepas transgénicas o vacunas (si las hay disponibles)— para lidiar con el riesgo de cepas recién evolucionadas de malaria o dengue.

Se están buscando métodos para la obtención de mosquitos dotados de múltiples medios para bloquear el patógeno. (El "cóctel" de fármacos que se prescribe para combatir el virus del sida cumple la misma función: si se produce una mutación que confiere resistencia a un fármaco, el virus es abatido por otros fármacos, lo que conjura la expansión de dicha mutación.) Dada la plasticidad evolutiva de los microorganismos, no ha lugar a la complacencia.

Ante la incertidumbre, las dificultades y los costes implicados, algunos científicos comprometidos en la lucha contra las enfermedades transmitidas por mosquitos se oponen a esa línea de investigación biotecnológica. Los programas actuales de control de la enfermedad carecen de la financiación necesaria. Tales expertos temen que la expectación creada en torno a la ingeniería genética retire fondos dedicados a técnicas de eficacia comprobada, como los mosquiteros y los plaguicidas. No se equivocan. Las agencias de financiación deberían mantener un equilibrio de prioridades. Los proyectos de técnicas depuradas y avanzadas no deberían crecer a costa de estas otras iniciativas.

En los congresos de entomología sobre el control génico, se comparte el optimismo con la frustración. En este campo se han realizado notables progresos en el último decenio, pero deben superarse todavía importantes obstáculos técnicos y sociales.

Los autores

Fred Gould es profesor del departamento de entomología y genética de la Universidad estatal de Carolina del Norte. A lo largo del último cuarto de siglo se ha centrado en los mecanismos de adaptación de las plagas de insectos a los intentos humanos de controlarlas y al diseño de nuevos métodos para bloquear dicha adaptación. **Krisztian Magori** y **Yunxin Huang** son investigadores posdoctorales en el laboratorio de Gould. Magori obtuvo su doctorado en biofísica por la Universidad Eötvös Lórand de Budapest. Huang se doctoró en matemática aplicada por la Universidad de Utrecht.

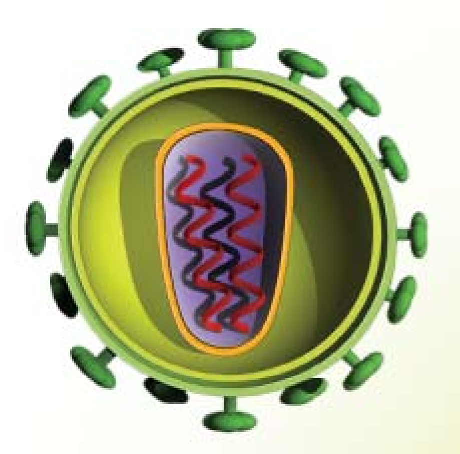
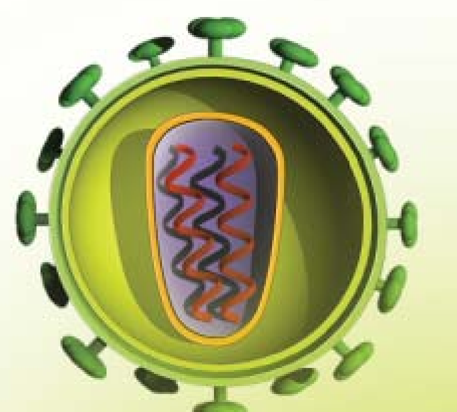
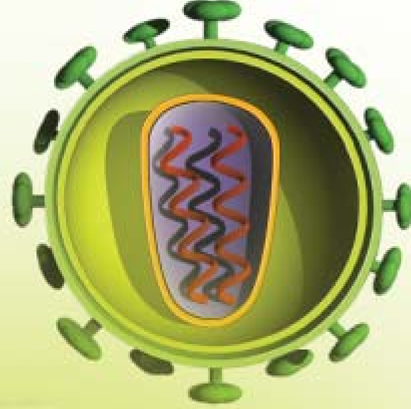
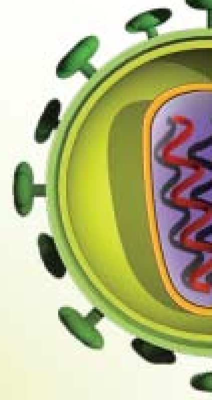
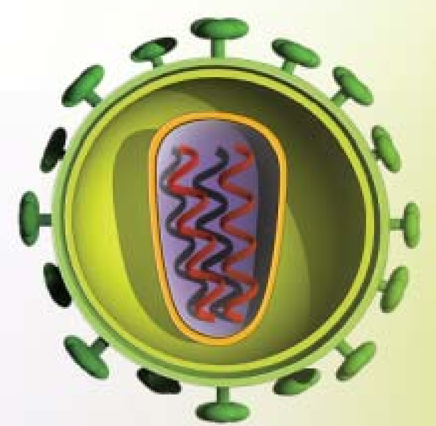
Bibliografía complementaria

A DOMINANT LETHAL GENETIC SYSTEM FOR AUTOCIDAL CONTROL OF THE MEDITERRANEAN FRUITFLY. P. Gong, M. J. Epton, G. L. Fu, S. Scaife, A. Hiscox, K. C. Condon, G. C. Condon, N. I. Morrison, D. W. Kelly, T. Dafa'alla, P. G. Coleman y L. Alphey en *Nature Biotechnology*, vol. 23, págs. 453–456; 2005.

GENE DRIVE SYSTEMS IN MOSQUITOES: RULES OF THE ROAD. A. A. James en *Trends in Parasitology*, vol. 21, págs. 64–67; 2005.

ENGINEERING RNA INTERFERENCE-BASED RESISTANCE TO DENGUE VIRUS TYPE 2 IN GENETICALLY-MODIFIED *AEDES AEGYPTI*. A. W. E. Franz, I. Sánchez-Vargas, Z. N. Adelman, C. D. Blair, B. J. Beaty, A. A. James y K. E. Olson en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, vol. 103, págs. 4198–4203; 2006.

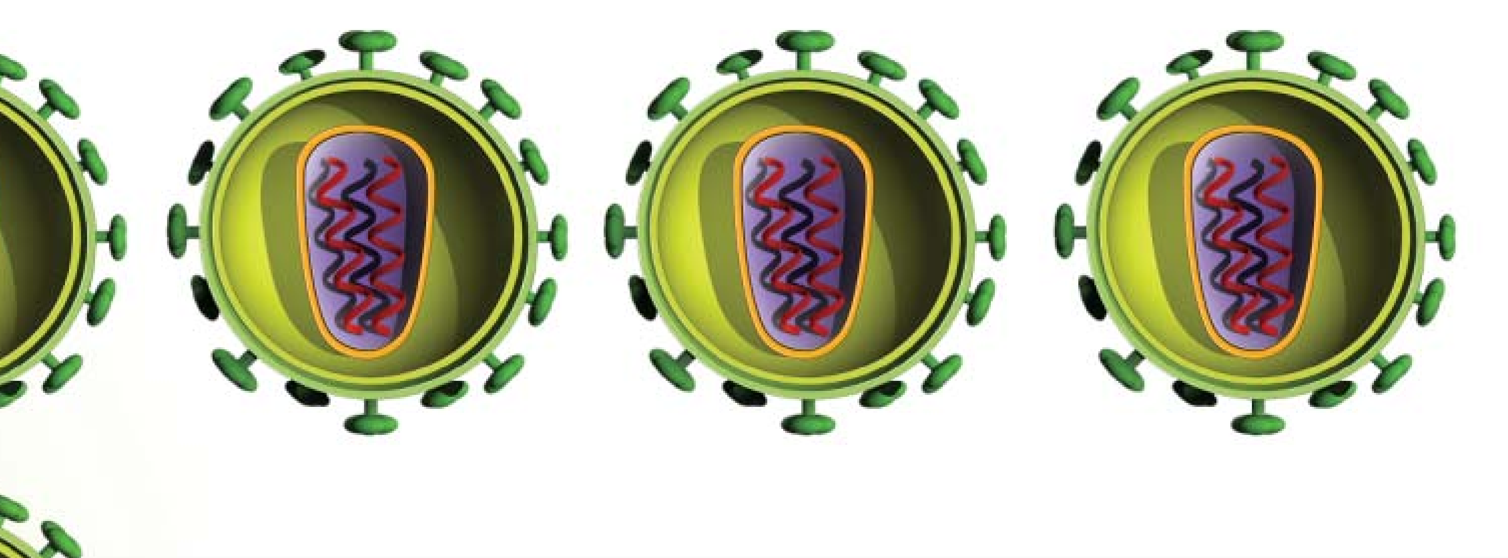
GENETICALLY ENGINEERED UNDERDOMINANCE FOR MANIPULATION OF PEST POPULATIONS: A DETERMINISITIC MODEL. K. Magori y F. Gould en *Genetics*, vol. 172, n.º 4, págs. 2613-2620, abril 2006.

Combatir el VIH

La búsqueda constante de puntos débiles en el virus del sida constituye una fuente de ideas para una nueva clase de fármacos

Gary Stix



Las empresas que compiten en el campo de la virología gastan buena parte de sus recursos en la investigación sobre los más ínfimos detalles del ciclo biológico del VIH: desde la adherencia y penetración del virus en una célula inmunitaria hasta su replicación y salida de la célula hospedadora y, por fin, la búsqueda de una nueva célula en la que hacer presa. La última generación de fármacos anti-VIH surgió hace un decenio con la introducción de los inhibidores de la proteasa, que detienen la acción de una enzima decisiva para una etapa final de la replicación vírica.

Diversos expertos coincidieron en plantearse si los inhibidores de la proteasa aportarían las bases de una curación. Pero las artes del virus acabaron con la esperanza. En un estudio, se detectó que hasta la mitad de los pacientes seropositivos en tratamiento en EE.UU. estaban infectados con virus que habían desarrollado resistencia hacia al menos uno de los fármacos del cóctel antirretroviral. Los médicos pueden elegir entre casi 20 productos inhibidores de la proteasa y dos clases de drogas que impiden al virus copiar su ARN en el ADN de la célula hospedadora, saboteando así la replicación vírica. Esos fármacos se administran en forma de combinaciones para contrarrestar la mutabilidad característica del virus, estrategia que no siempre consigue anular la resistencia a las medicinas, incluidos los inhibidores de la proteasa. Para Eric Freed, del norteamericano Instituto Nacional de la Salud, reviste el máximo interés, habida cuenta de la creciente resistencia a los inhibidores de la proteasa, dar con nuevos procedimientos para interponerse en el ciclo de replicación del virus.

En fase de desarrollo se encuentran ciertos medicamentos que interrumpen al principio, a la mitad y al final el proceso vírico en el interior del huésped. Inspirados en el éxito de los inhibidores de la proteasa, varios investigadores de la administración pública y de la compañía privada Panacos, con sede en Watertown, ahondan en los “inhibidores de la maduración”, medicamentos que bloquean la actividad de la proteasa de una manera novedosa. Los inhibidores de la proteasa atacan directamente a la proteasa del VIH; con ello impiden que la enzima procese la proteína vírica

TAMI TOLPA

GAG (de "gen antígeno de grupo"). Cuando estas proteínas se fragmentan, las secciones cortadas forman el núcleo protector cónico, o cápside, que encierra al ARN. El inhibidor de la maduración de Panacos, en cambio, bloquea el lugar de la proteína GAG al que la proteasa suele fijarse; por culpa de esa obstrucción, la proteasa no puede escindir el GAG, ni la cápside adquiere la forma adecuada, ni el virus puede infectar otra célula.

En busca de pistas

El camino que llevó al fármaco en cierne de Panacos se inició a mediados de los años noventa, cuando la compañía Boston Biomedica firmó un contrato con Kuo-Hsiung Lee, de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, para rastrear posibles actividades bioquímicas contra el virus de la inmunodeficiencia en plantas tradicionales chinas. En cierto endemismo de Taiwán hallaron una droga potencial: el ácido betulínico. La sustancia en sí presentaba escasa actividad contra el VIH; pero se descubrió que uno de sus derivados mostraba un efecto más potente. (El ácido betulínico mostró actividad contra el VIH a concentraciones micromolares; el derivado, a concentraciones nanomolares.)

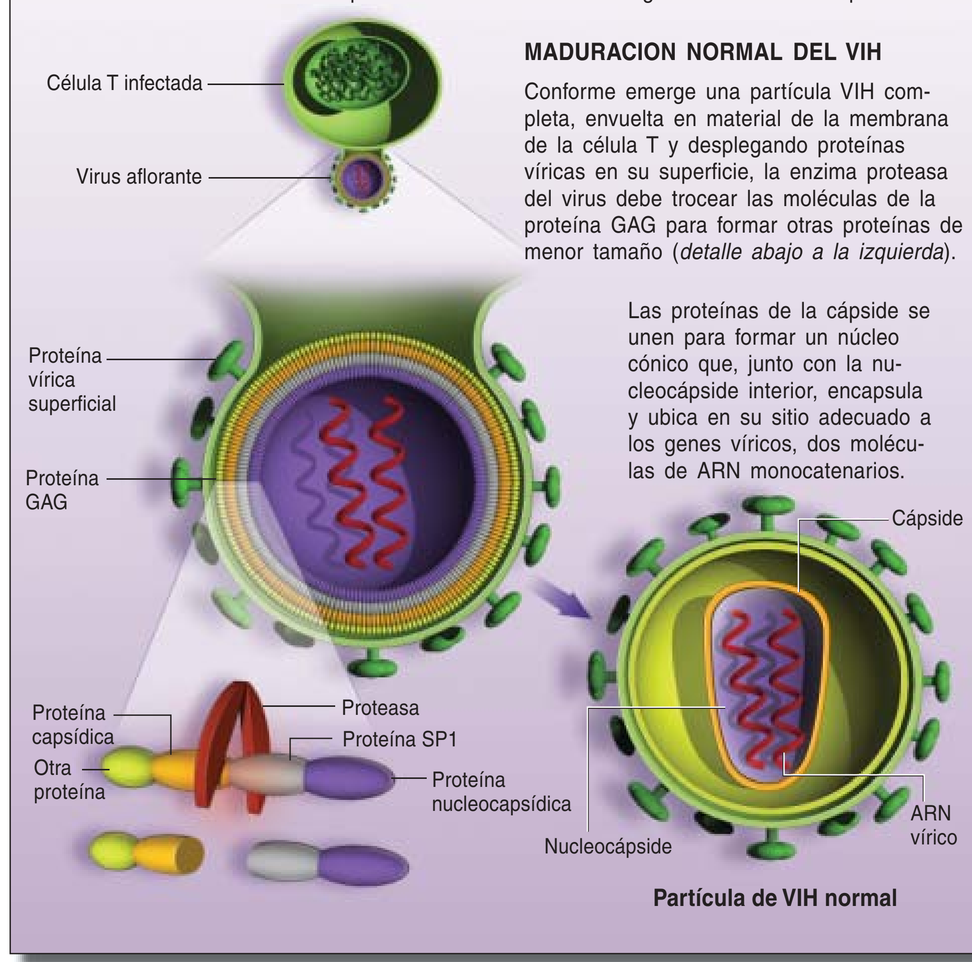
Hace seis años, Boston Biomedica segregó su departamento de investigación sobre el VIH para convertirla en Panacos. En la nueva compañía empezaron a investigar el compuesto activo, denominado PA-457. No se trataba sólo de un nuevo taxol, el fármaco anticancerígeno que requirió la tala de tejos (controvertida por su riesgo de extinción) hasta que se descubrió un sustituto sintético. Ahora ya no se necesitaba una provisión continua de plantas taiwanesas. El ácido betulínico se extraía de los plataneros y los abedules, especies abundantes; mediante un tratamiento simple se obtenía luego la molécula deseada.

Pese a que el PA-457 parecía poseer cierta actividad contra todas las cepas de VIH, los expertos necesitaban averiguar de qué modo el derivado del ácido betulínico actuaba contra el virus a escala molecular. Buscaban una nueva clase de fármaco, no otro inhibidor de la proteasa. Para ello contrataron los servicios del laboratorio de Freed, en el Instituto Nacional de la Salud, dedicado al ciclo biológico del VIH.

Descubrieron que el fármaco entraba en acción al final del proceso de replicación vírica, en la etapa de la formación de la cápside. Sabían que ésta se constituye cuando el GAG recién creado se une desde el interior de la célula T huésped hacia la membrana de la célula; luego, la proteasa del VIH la trocea en secciones menores. Sabían también, merced al desarrollo de los inhibidores de la proteasa, que cualquier alteración del procesamiento del GAG tornaría inocuo al virus. Y así empezaron a estudiar la interacción entre el PA-457 y el GAG, para descubrir el mecanismo a través del cual el compuesto arruinaba la escisión del GAG en las fracciones requeridas.

NUEVA ESTRATEGIA PARA COMBATIR EL VIH

Los inhibidores de la maduración constituyen una nueva clase de fármacos anti-VIH en estudio. Atacan al virus en una etapa avanzada de su ciclo biológico: cuando los componentes



Fomentar la resistencia

Para averiguar el mecanismo de operación de un compuesto, suele empezarse por provocar resistencia al mismo; ello permite localizar el punto exacto donde el fármaco interacciona con su diana. Para favorecer la resistencia, el equipo de Freed administró dosis bajas de PA-457 a células T infectadas con VIH en cultivo. El genoma de los virus resistentes se secuenció y comparó con el de los virus que sucumbían al fármaco. Se ubicó así el lugar en los virus recién producidos que cambiaba en las versiones resistentes. Resultó ser un punto del GAG al que se fija la proteína; esa alteración impedía al PA-457 bloquear la actividad de la enzima.

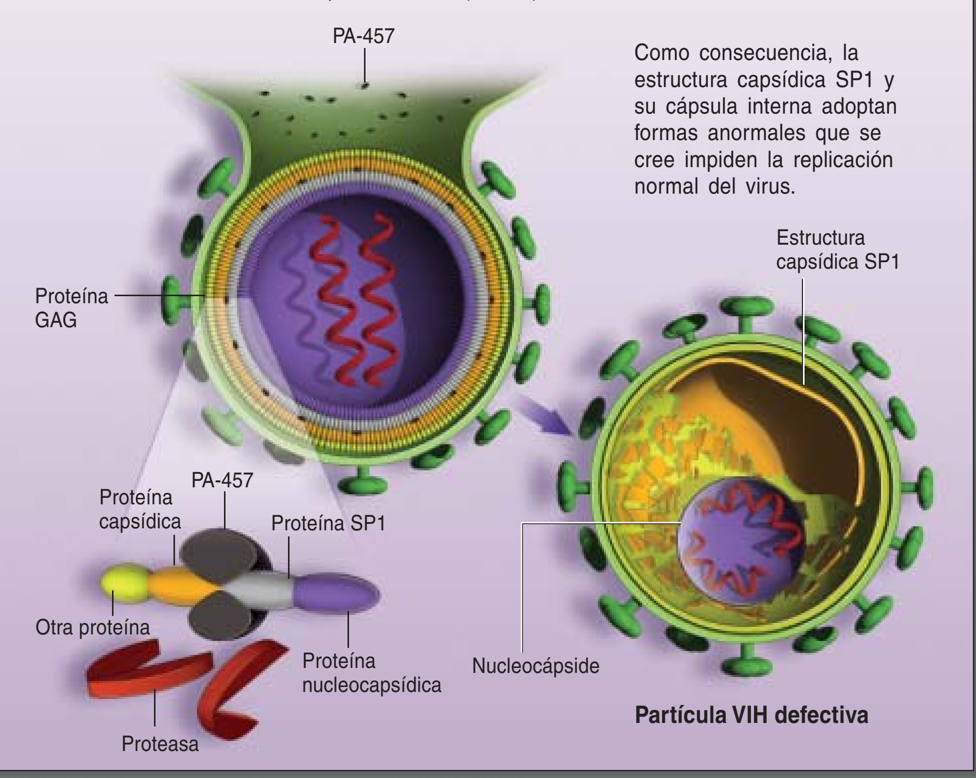
El análisis de las cepas resistentes permitió cerciorarse de que el PA-457 no corresponde simplemente a otro

TAMI TOLPA

víricos recién creados se unen para formar nuevas partículas infecciosas, que empiezan a "aflorar" de una célula T infectada para infectar otra.

VIRUS TRATADO

El fármaco en estudio PA-457 ataca al GAG. Impide así que la proteasa separe la proteína capsídica de su vecina en el GAG, la proteína SP1 (*detalle*).



Partícula VIH defectiva

inhibidor de la proteasa. La mayoría de los fármacos, no sólo los inhibidores de la proteasa, operan sobre las enzimas. Tomar como diana el sustrato (en vez de la enzima) resultaba novedoso e intrigante.

El cultivo de cepas resistentes no implica necesariamente una vida útil del fármaco limitada. De hecho, la resistencia al PA-457 podría tardar en desarrollarse, por una razón sencilla: el lugar de la proteína GAG al que se fija el compuesto no cambia fácilmente de una cepa de VIH a otra, vía mutación.

El PA-457 ha superado un ensayo clínico intermedio. Se ha comprobado la actividad en pacientes que tomaron el fármaco durante 10 días, frente a un grupo control que recibía un placebo. El VIH se replica con tal rapidez, que, para determinar si un fármaco ataca al patógeno en el organismo, basta una prueba de corta duración. Los niveles víricos cayeron una media del 92 por ciento para la dosis máxima de 200 miligramos. El estudio buscaba una disminución de la carga vírica de al menos un 70 por ciento, como signo preliminar de la eficacia del medicamento. Hubo, sin embargo, pacientes que no reaccionaron.

En la siguiente ronda, se estudiarán las interacciones con otros fármacos, test obligado para la viabilidad de cualquier medicamento anti-VIH. Ante la amenaza de la resistencia, todos los tratamientos combinan varias drogas. La Agencia Federal de Fármacos y Alimentos (FDA) propone que esas pruebas se realicen en fases precoces de la evaluación clínica. Durante el desarrollo de nuevos fármacos anti-VIH, se han detectado tales interacciones en etapas más tardías de la evaluación clínica. Si todo va de acuerdo con los planes, Panacos solicitaría la aprobación a la FDA hacia 2008.

Otros inhibidores

El PA-457 no es el único ejemplo de inhibidor de la maduración, aunque sí el más próximo a la comercialización. El equipo que dirige Peter Privilege, de la Universidad de Alabama, y otro grupo de la Universidad de Maryland han identificado, de forma independiente, pequeñas moléculas orgánicas que impiden la agregación de los fragmentos de cápside para constituir la envoltura final.

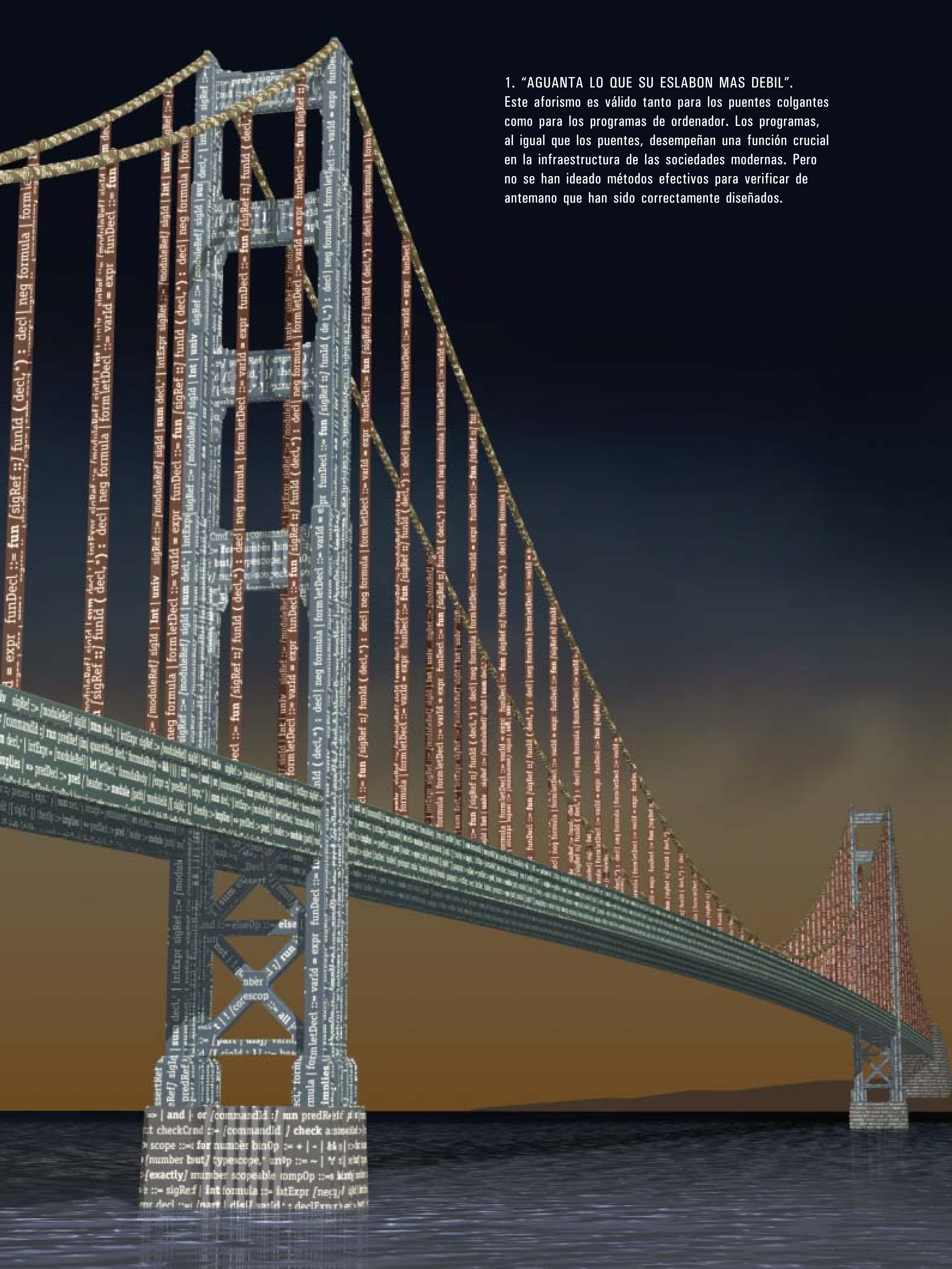
Esta estrategia corre pareja con otros planteamientos en desarrollo para minar el ciclo biológico del virus. Los inhibidores de la penetración, incluido el de Panacos, impiden la entrada del virus en la célula. (Uno de ellos, inyectable, ha recibido la aprobación de la FDA; el de Panacos, en cambio, será de administración oral.) Entre otros fármacos que han alcanzado las fases finales de evaluación se cuentan los inhibidores de la integrasa; arruinan una enzima que facilita la integración del ADN vírico en el ADN hospedador para generar ARN vírico nuevo. Todos esos agentes biológicos, y no sólo ellos, son necesarios. A falta de vacuna —algo no previsible a corto plazo— el modesto virus, una cápsula nanométrica de una sola hebra de ARN, seguirá zafándose de las mejores ideas de los biólogos.

Bibliografía complementaria

PA-457: A POTENT HIV INHIBITOR THAT DISRUPTS CORE CONDENSATION BY TARGETING A LATE STEP IN GAG PROCESSING. F. Li et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 100, n.º 23, págs. 13.555-13.560; 11 de noviembre, 2003.

THE PREVALENCE OF ANTIRETROVIRAL DRUG RESISTANCE IN THE UNITED STATES. Douglas D. Richman et al. en *AIDS*, vol. 18, n.º 10, págs. 1393-1401; 2 de julio, 2004.

THE DISCOVERY OF A CLASS OF NOVEL HIV-1 MATURATION INHIBITORS AND THEIR POTENTIAL IN THE THERAPY OF HIV. Donglei Yu et al. en *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 14, n.º 6, págs. 681-693; junio, 2005.



1. "AGUANTA LO QUE SU ESLABON MAS DEBIL". Este aforismo es válido tanto para los puentes colgantes como para los programas de ordenador. Los programas, al igual que los puentes, desempeñan una función crucial en la infraestructura de las sociedades modernas. Pero no se han ideado métodos efectivos para verificar de antemano que han sido correctamente diseñados.

Control de calidad de los programas

Los ordenadores se encargan del vuelo de los aviones comerciales, de los sistemas bancarios, de las comunicaciones, de las ventas al por menor y de muchos procesos fabriles. Poderosos instrumentos de verificación comprobarán la fiabilidad de los programas informáticos

Daniel Jackson

El aeropuerto internacional de Denver se inauguró hace once años. Entre sus maravillas técnicas y arquitectónicas, la mayor era un sistema automático de gestión de equipajes que debía conducir, sin intervención humana, bultos y maletas por una red de 40 kilómetros de cintas transportadoras para entregarlos rápidamente y sin tropiezos a los aviones o a los viajeros. Pero el sistema padeció un sinfín de problemas informáticos, que obligaron a retrasar 16 meses la entrada en servicio del aeropuerto y añadieron al presupuesto centenares de millones de dólares. Nunca llegó a ser del todo fiable, pese a años de reajustes. En otoño de 2005, los responsables del aeropuerto decidieron desconectarlo y volver a utilizar los tradicionales trenes de vagonetas, cargados a mano, conducidos por seres humanos. La compañía que lo diseñó, BAE Automated Systems, ya no existe. La bancarrota en que se encontró su mayor usuario, United Airlines, se debió en parte a este desastre informático.

Millones de frustrados usuarios pechan a diario con los elevados costes de los programas mal diseñados. Entre otros casos sonados se cuentan los onerosos fiascos de la agencia tributaria estadounidense, con una primera y fallida tentativa de modernización en 1997 que costó más de 4000 millones de dólares, seguida por una "actualización" no menos accidentada (8000 millones de dólares); un sistema de gestión virtual de ficheros de casos del FBI (170 millones de dólares) que tuvo que ser eliminado por inútil en 2005; o el persistente y aún infructuoso intento de la Administración Federal de Aviación de renovar su envejecido sistema de control del tráfico aéreo.

Estos fracasos colosales se deben a que los proyectos contienen errores capitales que se descubren demasiado tarde. La inadecuación de los diseños sólo queda de manifiesto después de que los programadores hayan empezado a construir el código, las instrucciones que ha de recibir la máquina para ejecutar un programa. A veces el fallo reside en alguna incongruencia u omisión fatal, pero lo más frecuente es que el diseño de conjunto sea impreciso y no esté suficientemente meditado. Conforme el código va creciendo, con adición de parches y arreglos parciales, empieza a cuajar un diseño con una estructura detallada pero llena de casos particulares y puntos débiles, falta de principios coherentes. Y lo mismo que en los edificios, cuando los cimientos no tienen firmeza, la estructura es inestable.

Los directivos implicados en los "apagones" informáticos más sonados podrían aducir en su defensa que se atuvieron a la manera establecida de proceder, y desdichadamente estarían en lo cierto. Los programadores de sistemas rara vez enuncian sus diseños de forma rigurosa, ni analizan suficientemente si cuentan con todas las propiedades deseadas. Pero los ordenadores se encargan hoy del vuelo de los aviones y de la conducción de trenes y vehículos. Sobre ellos reposa la gestión de las finanzas, de las telecomunicaciones, de las fábricas y del comercio minorista de todo el mundo. La sociedad tiene una necesidad apremiante de mejorar la

GEORGE RETSECK

fiabilidad de los programas informáticos.

Está germinando una nueva generación de útiles para el diseño de programas (*véase el recuadro* "Utiles para verificar diseños informáticos"). Sus ingenios de análisis se asemejan, en principio, a ciertas herramientas cada vez más utilizadas en ingeniería eléctrica para verificar los diseños de los ordenadores. Se modeliza el diseño del programa que se va a crear mediante una codificación de alto nivel (la manera compendiada de impartir instrucciones a la máquina) y después se aplica una herramienta que explora miles de millones de posibles ejecuciones del sistema, buscando situaciones inusitadas que pudieran provocar que se comportara de forma anómala. Este proceso permite detectar fallos sutiles en el diseño, antes de que se proceda a su codificación, pero, lo que es más importante, engendra diseños precisos, robustos y concienzudamente probados. Un ejemplo de tales herramientas es Alloy, concebida por el autor y su grupo de investigación. El analizador Alloy (disponible gratuitamente en la Red) ha demostrado su utilidad en aplicaciones tan diversas como la informática para la aviónica, la telefonía, los sistemas criptográficos o los equipos para el tratamiento del cáncer (*véase el recuadro* "Depuración de máquinas para el tratamiento del cáncer").

Tanto Alloy como otros instrumentos de verificación de diseños informáticos hunden sus raíces en las investigaciones, desarrolladas a lo largo de un cuarto de siglo con la intención de encontrar modos de demostrar matemáticamente si los programas son o no correctos. Pero en lugar de exigir que las demostraciones se efectúen "a mano", se valen de técnicas de razonamiento automatizado, que tratan los diseños informáticos como si fueran gigantescos "rompecabezas". Estos analizadores operan sobre diseños, no sobre el código de los programas, por lo que no pueden garantizar que un determinado programa no vaya a estrellarse. Sí ofrecen, posiblemente, a los informáticos los primeros instrumentos prácticos para garantizar que sus diseños son robustos y carecen de fallos conceptuales; proporcionarán así sólidos cimientos sobre los que levantar sistemas de programas fiables.



2. SISTEMA FALLIDO de distribución automática de equipajes en el Aeropuerto Internacional de Denver.

CHRIS CARTER *Aeropuerto Internacional de Denver*

Evaluación de proyectos

El problema de los programas de escasa calidad no es de hoy. Las advertencias de una posible crisis informática se remontan a hace unos 40 años y no han parado de intensificarse al irse entretejiendo cada vez más la informática en el tejido social (*véase* "La crisis crónica de la programación", por W. Wayt Gibbs; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, noviembre de 1994].

En nuestros días, casi todos los programas se depuran y refinan mediante ensayos. Los informáticos ejecutan el programa para una gran variedad de condiciones iniciales a fin de comprobar que su funcionamiento corresponde a lo previsto. Así suele sacarse a la luz una variedad de pequeños defectos, pero a menudo se pasan por alto fallos graves en la concepción básica de los programas. En cierto sentido, tales ensayos dejan de ver los bosques enfermos para fijarse en los árboles podridos.

Y lo que es peor: los gazapos corregidos durante el proceso de ensayo exacerban, a menudo, los problemas de diseño, pues a la vez que los programadores depuran el código introducen nuevos elementos; el programa tiende inexorablemente a generar complejidades y crear nuevas ocasiones de error y de funcionamiento ineficiente. Esta situación invita a pensar en la teoría ptolemaica de los movimientos planetarios con sus epiciclos, originada en la antigua Grecia, en los días del Imperio Romano. Cuando las observaciones hicieron ver en la Edad Media que las predicciones ptolemaicas

Resumen/Verificadores de diseño de programas

- A pesar de la importancia de los programas informáticos en la vida diaria, cada vez mayor, rara vez se analiza, para garantizar su fiabilidad, su diseño. Una situación que comienza a cambiar debido al desarrollo reciente de instrumentos de verificación del diseño de programas, entre ellos Alloy.
- En Alloy se ha combinado un lenguaje que facilita la modelización del diseño de programas complejos con un motor de análisis que verifica automáticamente la posible existencia de fallos estructurales y trata a los diseños como si constituyeran enormes rompecabezas.
- En un futuro no muy lejano, instrumentos similares a Alloy mejorarán mucho la fiabilidad de los programas. Basarán el desarrollo de los mismos en procedimientos de diseño más robustos y constructivos.

ALLOY EN ACCION

Alloy facilita a los diseñadores de programas el descubrimiento y corrección de errores de diseño. Les proporciona un lenguaje que aclara la estructura de los programas. Les suministra también un analizador automático que explora el enorme número de posibles ejecuciones de un sistema en busca de un “contraejemplo” que permita ver que podría no funcionar como se espera. En el ejemplo elemental que sigue, se utiliza Alloy para evaluar el diseño de un sistema de archivos de ordenador, compuesto por los programas que los organizan en carpetas y los almacena en un disco. Una tarea esencial que Alloy debe realizar es establecer los efectos de las diversas operaciones sobre la estructura de archivos. Aquí se muestra la modelización y comprobación de la operación que traslada una carpeta, o “directorio”, de una posición de la jerarquía de archivos a otra.

CODIGO ALLOY

EFECTO

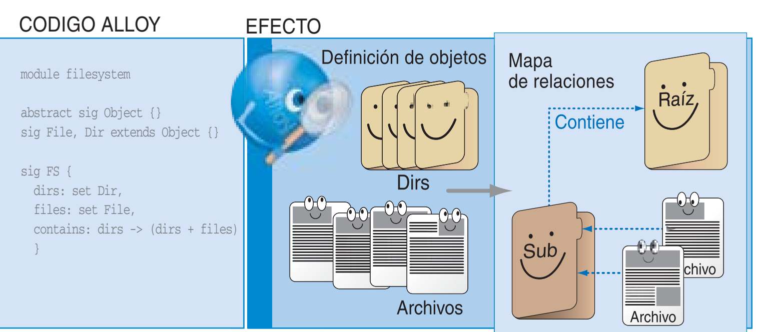
PASO 1: DEFINICION DE LOS OBJETOS

El proyectista identifica los objetos del sistema (los archivos, los directorios y el sistema de archivos como un todo) y sus relaciones mutuas. El modelo de Alloy declara que el sistema de archivos (FS) tiene tres componentes: “archivos” (su conjunto de archivos), “dirs” (su conjunto de carpetas) y “contiene” (una correspondencia que proporciona, para cada directorio, el conjunto de archivos y carpetas que contiene).

```
module filesystem

abstract sig Object {}
sig File, Dir extends Object {}

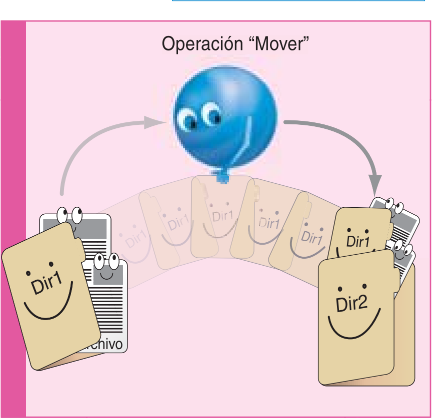
sig FS {
  dirs: set Dir,
  files: set File,
  contains: dirs -> (dirs + files)
  }
```



PASO 2: MODELO DE LA OPERACION

A continuación se modeliza la traslación (“move_dir”) del sistema de archivos previo (“fs”) a un sistema de archivos posterior (“fs'”). En la operación intervienen dos carpetas: “d”, que es la carpeta que se está trasladando, y “to”, el lugar al que se está mudando, su nuevo directorio padre. Se siguen tres restricciones, que describen el efecto pretendido en otras tantas líneas. Primera: el objeto trasladado y la nueva ubicación son carpetas del sistema de archivos. Segunda, y esencia de la operación: la nueva correspondencia de contenido es la antigua, eliminada toda asignación de una carpeta a “d” y añadida la correspondencia de “to” a “d”. La tercera línea dice que nada cambia.

```
pred move_dir (fs, fs': FS, d, to: Dir) {
d + to in fs.dirs
fs'.contains = fs.contains - Dir->d + to->d
fs'.files = fs.files and fs'.dirs = fs.dirs
  }
```



PASO 3: ESPECIFICACION DE REQUISITOS

El proyectista formula entonces un requisito esencial: todos los archivos y carpetas han de ser “alcanzables” (tener una ruta de acceso) desde cierta raíz. En el modelo Alloy queda registrado como un “aserto” (llamado “move_OK”), que dice que la ejecución de la operación “mover” no hace inalcanzable los archivos o carpetas desde una raíz.

```
pred reachable (fs: FS) {
  some root: fs.dirs | fs.(dirs+files) in root.*(fs.contains)
  }

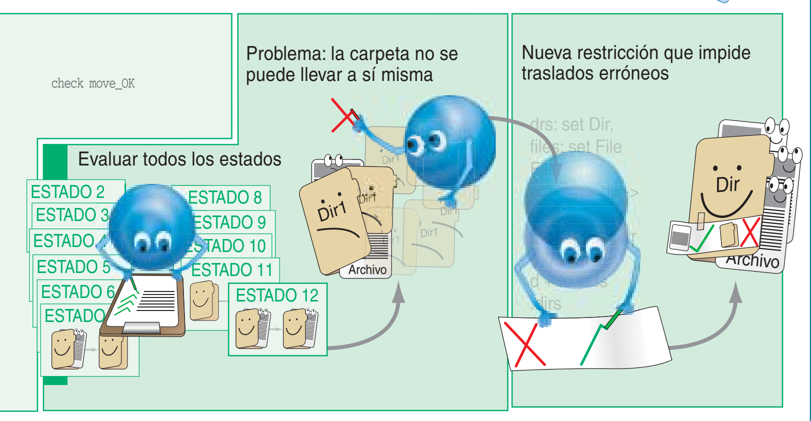
assert move_OK {
  all fs, fs': FS, d, to: Dir |
    reachable (fs) and move_dir (fs, fs', d, to) implies reachable (fs')
  }
```



PASO 4: BUSQUEDA Y CORRECCION DE FALLOS

Para ejecutar “check move_OK”, Alloy genera todos los estados posibles del sistema (hasta cierto tamaño) y verifica el aserto en cada uno de ellos; simula así todos los traslados que podrían presentarse durante el funcionamiento del programa. Alloy descubre un contraejemplo del aserto: que a un directorio se le puede trasladar a sí mismo, acción que lo desconectaría de la raíz y lo haría inalcanzable. Para remediarlo, el proyectista podría añadir una nueva restricción que prohibiera que se pueda trasladar una carpeta a sí misma o a alguna de sus descendientes.

```
check move_OK
```



LUCY READING-IKKANDA

eran inexactas, se retocó el sistema. Cuando los reajustes demostraron ser insuficientes, se añadieron epiciclos a los epiciclos. Las afinaciones efectuadas a lo largo de siglos no llegaron nunca a resolver el problema, porque la concepción de partida era irremediablemente errónea.

De igual manera, los programas mal concebidos tienden a hacerse cada vez más complicados y menos fiables, por mucho tiempo y dinero que se invierta en tratar de mejorarlos. Es bien sabido que los problemas graves de los sistemas de programas rara vez se deben a errores de programación; al buscar el origen de las dificultades serias, se ve casi siempre que se retrotraen a errores de concepto cometidos antes incluso de que comenzase la programación. En cambio, el pequeño trabajo de modelización y análisis durante la determinación inicial de requisitos, especificaciones y diseños cuesta sólo una minúscula porción del precio de comprobar todo el código, para proporcionar una gran parte de los beneficios de un análisis exhaustivo. Si al principio le prestamos suficiente atención al diseño, nos ahorraremos muchos dolores de cabeza cuando vayamos avanzando.

Los instrumentos de diseño para la confección de programas han tardado en llegar porque la programación no obedece a leyes físicas. Dado que los programas son, en esencia, objetos matemáticos que se construyen con dígitos binarios, no son objetos continuos, sino discretos (compuestos por partículas). En ingeniería mecánica se puede someter un componente a grandes esfuerzos y dar por seguro que, si sobrevive, no fallará bajo solicitaciones algo menores. Cuando un objeto está sometido a los principios (casi siempre continuos) del mundo material, un cambio pequeño en una magnitud produce, por lo general, cambios pequeños en las demás. Desdichadamente, esto no vale para los programas: no cabe extrapolar entre casos ensayados. Que un determinado fragmento de programa funcione no garantiza nada sobre el funcionamiento de otra porción similar; son objetos discretos y separados.

En los primeros tiempos de la informática se tenía la esperanza de que se llegaría a demostrar que los códigos de los programas eran correctos, lo mismo que los matemáticos demuestran la veracidad de sus teoremas. Pero al no poder automatizar los muchos pasos necesarios, buena parte del trabajo tenía que ser realizado por un experto humano. Estos métodos formales, muy exigentes, sólo resultaban viables en el caso de programas bastante modestos, pero de importancia crítica, como los algoritmos de control de los cambios de agujas de los ferrocarriles.

En tiempos más recientes se ha adoptado un enfoque muy diferente, que, con el concurso de la potencia de los procesadores modernos, se propone ensayar todos los posibles supuestos. Este método, denominado de "verificación de modelos", se utiliza para comprobar los diseños de los circuitos integrados. La idea consiste en simular todas las posibles secuencias de estados (la situación del sistema en momentos concretos) que se presenten en la práctica, y cerciorarse de que ninguna de ellas desemboca en un fallo. Aunque en el caso del diseño de un microchip el número de estados que se ha de evaluar suele ser enorme, del orden de 10^{100} o mayor, el problema es todavía peor en el caso de los programas. Pero sagaces técnicas de codificación (gracias a las cuales resulta posible representar de forma muy compacta grandes conjuntos de estados del sistema) hacen posible verificar cada estado mediante el examen simultáneo de estos grandes conjuntos.

Lamentablemente, la verificación de modelos no puede por sí sola manejar estados con estructuras complejas, como las presentes en la mayoría de los diseños informáticos. Hemos desarrollado un método que comparte el mismo espíritu, aunque se vale de un mecanismo diferente. Al igual que la verificación de modelos, examina la casi totalidad de las situaciones posibles (si bien requiere introducir ciertas cotas para que el problema sea finito, pues los programas tienen las limitaciones de tamaño que les impone el soporte material). A diferencia de la verificación de modelos, nuestra técnica no va examinando explícitamente un supuesto tras otro, a razón de uno por vez. Busca situaciones malas —es decir, que provoquen fallos— asignando los bits de cada estado de forma automática, a razón de uno por vez, sin orden predeterminado.

Hasta cierto punto, cabe comparar este proceso con un brazo robótico que fuese encajando una por una las piezas de un rompecabezas, tanteando al azar, hasta que por fin apareciera la figura completa. Si tal imagen corresponde a una mala situación, Alloy habría hecho su trabajo. Así pues, Alloy trata el análisis de diseños como si tuviera que componer un rompecabezas. Algunos

3. ALLOY CONTRIBUYO a lograr un sistema de aviónica a prueba de fisgones.

GREG RICHTER *Blue Mountain Avionics*

otros programas de verificación por modelos recientes operan también de este modo.

La solución, en un acertijo

Para comprender de qué modo procede Alloy en la resolución de esos rompecabezas del diseño de programas puede venir a cuento un viejo acertijo: Un campesino va a la feria y compra un zorro, un ganso y un saco de grano. Para volver a casa tiene que cruzar un río en un bote. Sin embargo, el chinchorro solamente tiene capacidad para transportar al hombre y a uno de sus bienes en cada travesía. Y aquí está el problema: si se les deja solos, el zorro se comerá el ganso, y el ganso, el grano del saco. ¿Cómo ha de hacer el granjero para trasladar intactos todos sus bienes hasta la otra orilla?

Este tipo de problemas entraña la ideación de situaciones que satisfacen un conjunto de restricciones. Para resolver el problema mentalmente imaginamos una serie de pasos. El campesino traslada primero el ganso; en el viaje siguiente, lleva al zorro, pero se trae al ganso en el viaje de vuelta, lo deja en la primera orilla y vuelve a cruzar con el saco de grano; por último, retorna para traer el ganso. Tras comprobar que en cada paso se respetan las restricciones, nos cercioramos de que todos los elementos permanecen a salvo.

Un programa que funcione debidamente ha de respetar un conjunto de reglas parecidas, aunque mucho más complicadas. Un instrumento de verificación de diseños, para que resulte útil, ha de ser capaz de encontrar ejemplos de fallos o "contraejemplos", es decir, soluciones del acertijo que cumplan con todos los requisitos "debidos" (y puedan, por consiguiente, darse cuando el programa funcione) y alguna restricción "indebida" adicional (y producir así un resultado inaceptable). La aparición de alguno de tales contraejemplos revela la existencia de errores de diseño. Nos alegra encontrar una solución del "acertijo del campesino"; en cambio, una solución del rompecabezas del diseño de programas es mala noticia: significa que existe una situación imprevista e indeseable y que el diseño es defectuoso. Tal vez, en la práctica, el contraejemplo no origine problemas, pero quizá haga ver una incongruencia en la caracterización de los resultados inaceptables tal y como la formuló el proyectista. Lo mismo en un caso que en otro, se requiere modificar algo: o bien el diseño, o bien las expectativas del proyectista.

La gran dificultad que plantea la búsqueda de contraejemplos estriba en el número de posibles supuestos de un proyecto informático, que incluso en uno de moderada complejidad, suele ser enorme, aunque solamente una diminuta proporción corresponde a los contraejemplos. Imaginemos que estamos tratando de planificar quién se ha de sentar junto a quién en un banquete de bodas. Si todos los asistentes se llevan bien, la solución es trivial. Pero introduzcamos unos cuantos ex cónyuges que se detestan y han de ocupar lugares alejados; el problema se complicará. Pensemos ahora en lo que podría haber ocurrido en el banquete de bodas de Romeo y Julieta. Supongamos que

Depuración de máquinas para el tratamiento del cáncer

Los modernos equipos utilizados en medicina dependen de programas para casi todas las facetas de su funcionamiento. En una máquina de las que se utilizan para el tratamiento de cánceres, ni siquiera el botón de "paro urgente" es un auténtico interruptor eléctrico, sino un programa: la pulsación del botón provoca la ejecución de unas 15.000 líneas de código que se encargan de apagar el sistema, a menos, claro está, que ese programa contenga errores de programación o de diseño. Aquí es donde interviene Alloy, que analiza los programas para detectar fallos en su diseño.

Hemos trabajado con los creadores de un sistema para el tratamiento del cáncer para explorar con Alloy el diseño de algunas de sus características. En un caso tomamos el diseño de un nuevo sistema de planificación que determina la sala de tratamiento a la que se ha de enviar el haz de radiación. Pusimos a Alloy a buscar situaciones en las que las interacciones entre el operador de la sala principal y los terapeutas de las salas de tratamiento provocaran resultados inesperados. Alloy sacó a la luz varios supuestos que no se habían previsto.

En otro caso, aplicamos Alloy al diseño de un complicado protocolo de colocación del paciente bajo el haz de protones, que resultó tener una consecuencia sutil e inesperada: el ángulo del cabezal giratorio iba variando con el transcurso del tiempo. Con un pequeño modelo, Alloy hizo ver que, eligiendo las abstracciones correctas, este problema podía reducirse a otro bastante más sencillo, que equivalía al de diseñar un accesorio que recordase las posiciones del asiento del conductor de un automóvil. El sistema de terapia tiene muchas salvaguardias; el movimiento del cabezal no era un problema peligroso. Pero si se hubieran utilizado desde el principio las abstracciones correctas, el diseño habría sido mucho más simple y los programas para gestionarlo, considerablemente más fáciles.



En el tratamiento del cáncer, la posición del paciente —que está controlada por un programa— es de crítica importancia para dosificar correctamente la radiación. Alloy contribuyó a perfeccionar el diseño de un sistema de control de una máquina parecida a esta.

CORTESIA DEL CENTRO MEDICO DE LA UNIVERSIDAD DE LOMA LINDA

hubiese habido veinte invitados. Se habrían podido sentar de 20! formas (20 × 19 × 18 ×...× 3 × 2), un par largo de trillones de formas. Aunque el ordenador pudiera comprobar mil millones de esas ordenaciones por segundo, tardaría unos 77 años en examinarlas todas.

En los años ochenta se reconoció que los problemas de este tipo constituían una clase especial de problemas que, de darse el peor de los casos, sólo podrían resolverse mediante enumeración exhaustiva. Pero en el decenio pasado, merced a nuevas estrategias y algoritmos de búsqueda, en sinergia con potencias de cómputo cada vez mayores, se desarrollaron unos instrumentos denominados "solucionadores de satisfactibilidad" SAT, capaces de habérselas con relativa facilidad con estos problemas. En la actualidad son muchos los existentes, bastantes de libre disposición, que a menudo permiten resolver problemas con millones de restricciones.

La importancia de la abstracción

Alloy, como su nombre sugiere (significa en inglés aleación), mezcla dos elementos que posibilitan diseños informáticos más robustos. Uno de ellos es un nuevo lenguaje que facilita la elucidación de la estructura y comportamiento del diseño informático. El otro es una analizador automático (que integra un solucionador SAT) destinado a revisar una multitud de posibles situaciones.

Utiles para verificar diseños informáticos

Se ha desarrollado una nueva generación de instrumentos de verificación de proyectos informáticos (entre ellos Alloy) que ayudan a descubrir incongruencias estructurales o conceptuales que puedan desembocar en fallos del sistema. En general, estos instrumentos de evaluación de diseños, sean comerciales o de libre disposición, se basan en lenguajes especializados de alto nivel (notaciones que resumen bloques de código) desarrollados previamente con el fin de facilitar la especificación, modelización y simulación de diferentes tipos de esquemas de programación.

Dichos útiles incorporan motores de análisis automático, que exploran el gran número de posibles ejecuciones de los sistemas en busca de sutiles fallos que puedan descarriarlos (se los denomina "contraejemplos"). Estos útiles para el diseño de programas disponen de medios que facilitan a los diseñadores la visualización de contraejemplos o la relación entre bloques de código.

LENGUAJE	HERRAMIENTA	FUENTE	SITIO WEB
B	B-Toolkit	B-Core	www.b-core.com
	Atelier-B	Steria	www.atelierb.societe.com
	Pro-B	Universidad de Southampton	www.ecs.soton.ac.uk/~mal/systems/prob.html
CSP	FDR	Formal System Europe	www.fsel.com
FSP	LTSA	Colegio Imperial de Londres	www.doc.ic.ac.uk/~jnm/book/ltsa/LTSA.html
Lotos	CADP	Instituto de Investigación INRIA	www.inrialpes.fr/vasy/cadp/
OCL	USE	Universidad de Bremen	www.db.informatik.uni-bremen.de/projects/USE/
PROMELA	Spin	Laboratorios Bell	spinroot.com/
Statecharts	Statemate	I-Logix	www.ilogix.com
VDM	VDMTools	CSK Corp.	www.csk.com/support_e/vdm/ www.vdmbook.com/tools.php
Z	Jaza	Universidad de Waikato	www.cs.waikato.ac.nz/~marku/jaza/
Zing	Zing	Microsoft Research	research.microsoft.com/zing/

Para aplicar Alloy, el primer paso consiste en crear un modelo del diseño: no un esbozo más o menos burdo, ni el diagrama de flujo característico en ingeniería de sistemas, sino un modelo detallado que enuncie con precisión las "piezas móviles" y los comportamientos concretos, tanto deseados como indeseables, del sistema y de sus componentes. Un ingeniero de sistemas se encarga primero de consignar por escrito las definiciones de los diversos tipos de objetos del diseño. Seguidamente, agrupa tales objetos en conjuntos matemáticos, es decir, en colecciones de entes de estructura y comportamiento semejantes (por ejemplo, el conjunto de todos los Capuletos) y vinculados por relaciones matemáticas (como la relación que asocia a los invitados que se sientan juntos).

A continuación, están los hechos que constriñen a los conjuntos y a las relaciones anteriores. En un diseño informático, se contarán entre los hechos el mecanismo del sistema de programas y las hipótesis que atañen a otros componentes (enunciados sobre la forma en que se espera que actúen los usuarios humanos). Algunos de tales hechos son hipótesis sencillas; verbigracia, nadie es a la vez Capuleto y Montesco o cada invitado tiene exactamente dos vecinos. Otros, en cambio, son reflejo del propio diseño: en el caso de nuestro maestro de ceremonias, la regla de que cada mesa, exceptuada la de los novios, ha de estar asignada a sólo una de las dos familias.

Están, por último, los asertos, que son limitaciones que se espera que se deduzcan de los hechos. En nuestro ejemplo, que a excepción de Romeo y Julieta, ningún Capuleto debe estar sentado al lado de un Montesco. Los asertos declaran que el sistema nunca puede alcanzar ciertos estados indeseables y que nunca pueden ocurrir determinadas malas secuencias de sucesos.

El componente analizador de Alloy cuenta con un solucionador SAT para la búsqueda de contraejemplos, es decir, posibles situaciones del sistema de programas que su diseño consiente, pero no superan una verificación de cordura (que se plasma en la redacción de asertos que tienen que ser verdaderos si el sistema está

correctamente diseñado). Dicho de otro modo, el instrumento trata de construir situaciones que respeten los hechos e infrinjan alguno de los asertos declarados. En nuestro caso, se generaría un reparto de puestos en el que un Capuleto (aparte de Julieta) se sienta al lado de un Montesco (distinto de Romeo) en la mesa principal. Para restañar la asignación de asientos, podemos añadir un nuevo hecho: que la mesa principal sólo está ocupada por Romeo y Julieta. Ahora Alloy no podría hallar un contraejemplo.

Las declaraciones de los conjuntos y relaciones, juntamente con los hechos y los asertos, constituyen una abstracción que capta la esencia del diseño del programa. Al formularse todo ello por escrito, se explicitan las limitaciones del diseño y se obliga a los ingenieros a pensar cuidadosamente qué abstracciones funcionarán mejor. En la raíz de muchos sistemas innecesariamente complicados o escasamente fiables encontramos abstracciones deficientes.

Los sistemas que se basan en programas construidos sobre abstracciones sencillas y robustas deberían ser, asimismo, más fáciles de usar. Reparemos en lo mucho que se han simplificado los viajes gracias a la venta electrónica de billetes, o en la facilidad de las compras merced a los sistemas universales de codificación de productos. Cada una de estas innovaciones ha emanado de una transformación de las abstracciones básicas incrustadas en los programas correspondientes.

Por la senda de la fiabilidad

Instrumentos similares a Alloy se están empleando ya en trabajos de investigación y en instalaciones industriales punteras. Se han utilizado técnicas de este tipo en la exploración de nuevas arquitecturas para sistemas de conmutación de centrales telefónicas, en el diseño de procesadores para aviónica inmunes a los piratas informáticos y en el control de acceso a redes de telecomunicaciones. Nosotros lo hemos aplicado para comprobar elementos de programación robustos y muy utilizados, como los protocolos que encuentran impresoras en las redes o instrumentos que sincronizan archivos residentes en equipos distintos.

EMILY HARRISON

El analizador Alloy ha descubierto, además, graves deficiencias en diseños de programas publicados, entre ellos un protocolo de gestión de claves encargado de aplicar reglas especiales de acceso basadas en la pertenencia a un grupo. Resultó que concedía el acceso también a antiguos miembros, a pesar de que se les debería haber negado. Es de señalar que muchos programadores que han utilizado Alloy han visto con sorpresa el número de fallos que este instrumento revela incluso en sus aplicaciones más sencillas.

Es probable que una adopción más amplia de instrumentos parecidos a Alloy en la industria sea sólo cuestión de tiempo. Los perfeccionamientos de los solucionadores SAT subyacentes lograrán que las herramientas de análisis sean más veloces y más versátiles para tratar con sistemas muy grandes. En el ínterin, una generación de proyectistas informáticos, formados en estos métodos, irán incorporándolos a su trabajo. La modelización está adquiriendo popularidad, sobre todo, entre los responsables de los sistemas, que necesitan desesperadamente ver alguna descripción del diseño de los programas que vaya más allá del código propiamente dicho.



4. ALLOY VERIFICO UN PROGRAMA de búsqueda de impresoras en redes inalámbricas.

Ha de llegar un momento en que los programas informáticos sean tan esenciales en las infraestructuras de la vida ordinaria, que la sociedad ya no pueda consentir que presenten deficiencias. Quizá se establezcan entonces por ley inspecciones y licencias que impongan técnicas de alta calidad en la confección de los programas. Tal vez llegue el día en que, gracias al diseño de sus programas, los sistemas de programas sean verdaderamente robustos, ofrezcan un comportamiento predecible y resulte sencillo utilizarlos.

El autor

Daniel Jackson dirige el Grupo de Diseño de Programas del Laboratorio de Informática e Inteligencia Artificial del Instituto de Tecnología de Massachusetts. Estudió en la Universidad de Oxford y se doctoró en informática en el MIT. Antes de ser profesor en el MIT ejerció en la Universidad Carnegie Mellon.

Bibliografía complementaria

EXPLORING THE DESIGN OF AN INTENTIONAL NAMING SCHEME WITH AN AUTOMATIC CONSTRAINT ANALYZER. Sarfraz Khurshid y Daniel Jackson en *Proceedings of the 15th IEEE International Conference on Automated Software Engineering, Grenoble, France*. IEEE, septiembre de 2000.

AUTOMATING FIRST-ORDER RELATIONAL LOGIC. Daniel Jackson en *Proceedings of the 8th ACM SIGSOFT International Symposium on Foundations of Software Engineering: Twenty-First Century Applications*. ACM Press, 2000.

A MICROMODULARITY MECHANISM. Daniel Jackson, Ilya Shlyakhter y Manu Sridharan en *Proceedings of the Joint 8th European Software Engineering Conference (ESEC) and 9th ACM SIGSOFT Symposium on the Foundations of Software Engineering*. ACM Press, 2001.

ALLOY: A LIGHTWEIGHT OBJECT MODELLING NOTATION. Daniel Jackson en *ACM Transactions on Software Engineering an Methodology*, vol. 11, n.º 2, págs. 256-290; abril de 2002.

SOFTWARE ABSTRACTIONS: LOGIC, LANGUAGE AND ANALYSIS. Daniel Jackson. MIT Press, 2006.

Marc Boada

Levitador diamagnético

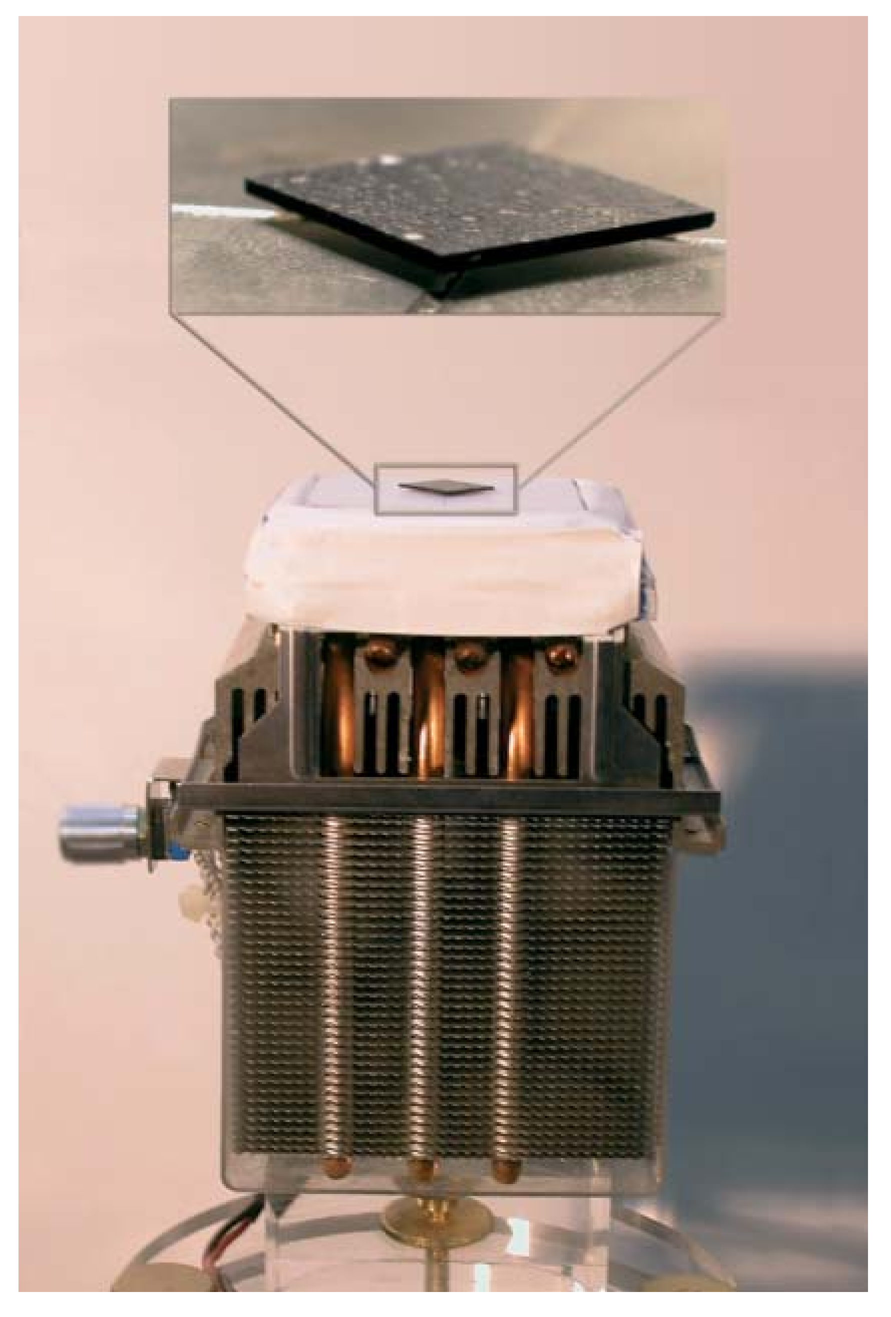
Hace unos meses, en esta misma sección, describíamos la construcción de un levitador magnético; el imán que sostenía en el aire permanecía casi inmóvil. En el dispositivo que presentamos en esta ocasión, basado en el diamagnetismo, la levitación es estable e indefinida.

La levitación magnética con imanes (o electroimanes) es posible sólo cuando existe algún mecanismo de control. Si utilizamos materiales que aprovechen otros efectos magnéticos, como los superconductores, cambia la situación. ¿Quién no conoce una curiosa aplicación de los superconductores que consiste en hacer flotar una pastilla de alguno de estos materiales sobre un imán cerámico? Para ello no se requiere ningún mecanismo de control: bastan un buen imán de neodimio, una pastilla superconductora y nitrógeno líquido a unos –200 grados centígrados. Se manifiesta un fenómeno de gran espectacularidad.

El nitrógeno lleva al superconductor a su temperatura de uso con resistencia eléctrica cero. Además, la potencia del imán se incrementa cuando su temperatura disminuye y se aleja del punto de Curie (temperatura en la que los imanes permanentes pierden, por agitación térmica de los átomos, toda imanación). Conforme va disminuyendo la temperatura de transición, los átomos adoptan una disposición cristalina más ordenada y con menor perturbación térmica, lo que facilita la orientación en paralelo de los dipolos magnéticos. Todo ello contribuye a que la levitación sea la máxima posible. La física del experimento se basa en la expulsión total del campo magnético en el superconductor; queda apantallado por las corrientes inducidas en su seno por el imán sobre el que levita. Los superconductores se comportan, pues, como diamagnéticos perfectos.

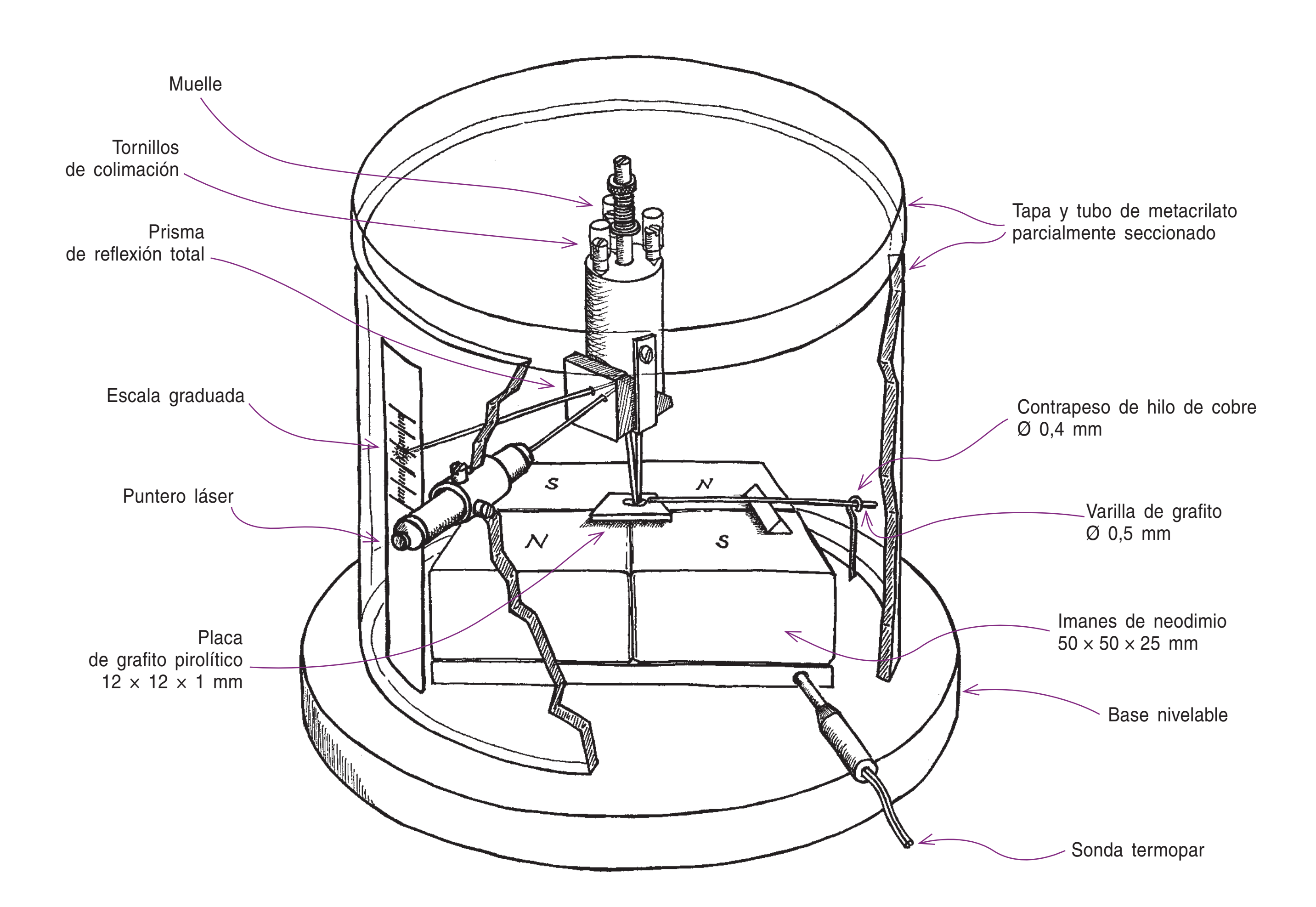
Merced al notable diamagnetismo natural de algunas sustancias y a la potencia de los imanes actuales, podemos construir levitadores que no recurren a la superconductividad y operan sin nitrógeno líquido. El que aquí proponemos, diseñado por C. A. Sawicki, de la Universidad estatal de Dakota del Norte, se caracteriza por su reconocida sencillez.

Para su ejecución necesitaremos cuatro imanes cuadrados de neodimio ($F_{14}Nd_2B$). Su tamaño no debe ser especialmente grande: una



MARC BOADA

1. Una placa de grafito flota sobre imanes refrigerados por una célula peltier (oculta). Esta, a su vez, se encuentra refrigerada por tubos térmicos.



MARC BOADA

superficie de 20 × 20 milímetros y un espesor de 5 milímetros bastan para mantener una plaquita diamagnética flotando a décimas de milímetro de altura. Dispondremos los imanes formando un cuadrado, con sus polos inversos en diagonal; colocaremos el conjunto sobre una placa de hierro poco aleado o puro. La placa cierra el campo magnético en la base, reforzándolo; por tanto, cuando situemos los imanes sobre ella, la fuerza de atracción será intensa.

Con imanes de 50 × 50 milímetros de superficie y 25 milímetros de espesor deben tomarse precauciones especiales, pues se generan fuerzas de decenas de kilogramos. Los imanes deben moverse mediante pinzas de madera, que presionaremos con pernos de latón. De lo contrario, nos arriesgamos a sufrir fuertes pellizcos en manos y dedos. Colocaremos los imanes y la placa sobre un disco de madera, plano y con tres tornillos de nivelación de latón que roscarán en tres tuercas embutidas en la placa.

Por fin, prepararemos una pequeña placa de grafito, cuyo tamaño dependerá de las dimensiones de los imanes. A modo de orientación: para imanes de 50 × 50 milímetros de superficie usaremos una placa de 12 × 12 × 0,4 milímetros; para imanes de 25 × 25 milímetros, las dimensiones de la placa pueden llegar a 6 × 6 × 0,4 milímetros. En cualquier caso, el tamaño óptimo se determinará de forma empírica. He intentado preparar plaquitas a partir de grafito mineral, exfoliable, creyendo que mostraría un comportamiento diamagnético; los resultados, sin embargo, han sido un fiasco. Podemos experimentar con minas de lápiz de distintas marcas y durezas. Por ejemplo, las minas del lápiz con el que he trazado el dibujo de este artículo (dureza HB y 0,5 milímetros de diámetro) levitan en fragmentos de 2 o 3 milímetros de largo.

Ahora utilizo el grafito en bloque, habitual en la industria para la fabricación de electrodos de electroerosión. También llamado grafito sinterizado, sus planos cristalinos no están totalmente orientados, pero su diamagnetismo es suficiente para mantenerlo a flote. Existe en diversas calidades, que se diferencian por el tamaño del grano. El más denso es el más adecuado para este experimento.

Empezaremos cortando del bloque, mediante una sierra de arco, tres plaquitas algo mayores de lo necesario, sobre todo en espesor. Para lijarlas con mayor comodidad, las fijaremos, mediante cinta adhesiva de doble cara, a un disco de madera de unos 50 milímetros de diámetro. Frotaremos con suavidad sobre un papel abrasivo fino, por ejemplo del grano 320, instalado sobre un cristal que garantizará su planitud. Permutaremos con frecuencia la posición y orientación de las plaquitas con miras a obtener un desgaste uniforme y paralelo entre las caras.

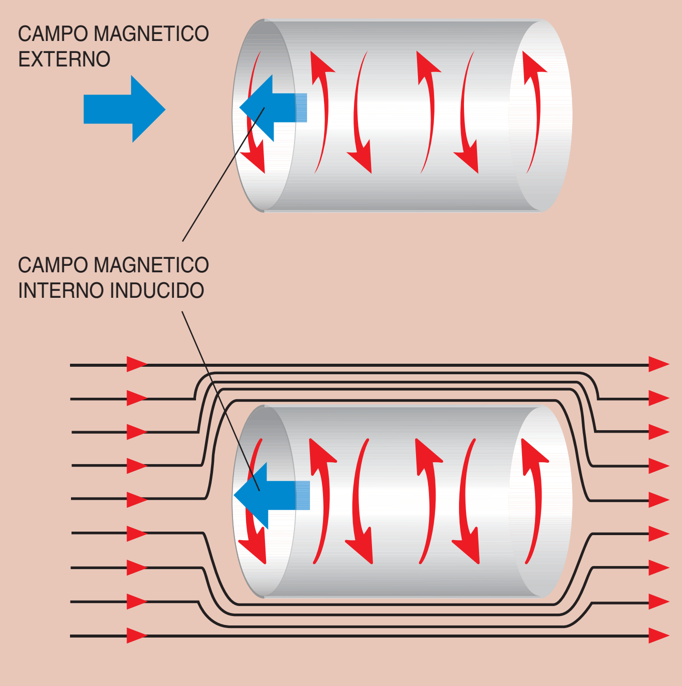
Al ser el grafito un material blando, la abrasión avanza con rapidez. Los controles dimensionales deben multiplicarse. Hay que verificar también la rigidez de las plaquitas, ya que pueden romperse con facilidad

EL DIAMAGNETISMO

Las sustancias diamagnéticas son las que, sometidas a un campo magnético externo, responden con la generación en su seno de un momento magnético de sentido contrario al inductor; ello las aleja hacia zonas donde la intensidad del campo externo es menor. Si colocamos una varilla de grafito (una mina de lápiz) suspendida por un filamento en el entrehierro de un imán potente, aquélla se orienta perpendicularmente al eje que une los polos de éste. El campo magnético externo induce corrientes circulares que generan, a su vez, un campo magnético de signo contrario al inductor; ello se traduce en una repulsión entre la sustancia diamagnética y el imán permanente.

El diamagnetismo constituye un fenómeno cuántico complejo. Proponemos aquí una visión simplificada del mismo. Su origen suele hallarse en las capas exteriores del átomo, donde el movimiento circular de los electrones crea un momento magnético contrario al campo inductor. En otros materiales es el propio retículo atómico el que favorece la aparición del diamagnetismo; así, en la naftalina, compuesto notablemente diamagnético, es la estructura anular de la molécula (*vg* los anillos bencénicos) la que explica que los electrones circulen de un átomo a otro. En sustancias metálicas, en cambio, los electrones libres de conducción describen movimientos en espiral que generan un diamagnetismo reducido. Cuando este movimiento abarca un gran número de átomos, el diamagnetismo aumenta de forma notable: por ejemplo, en el grafito, el bismuto o el antimonio.

Existen también materiales ferromagnéticos. Se imanan bajo un campo magnético, con su misma orientación (los dipolos magnéticos adoptan la misma orientación que el campo externo). Técnicamente, deberíamos hablar de susceptibilidad magnética positiva para los ferromagnéticos y negativa en los diamagnéticos, definiéndose la susceptibilidad en función de la permeabilidad de una sustancia al campo magnético, de la intensidad de éste y de un coeficiente característico para cada elemento o compuesto.



MARC BOADA

al despegarse. Como precaución, utilizaremos cinta de doble cara con poca adherencia, ligeramente sucia de polvo de grafito.

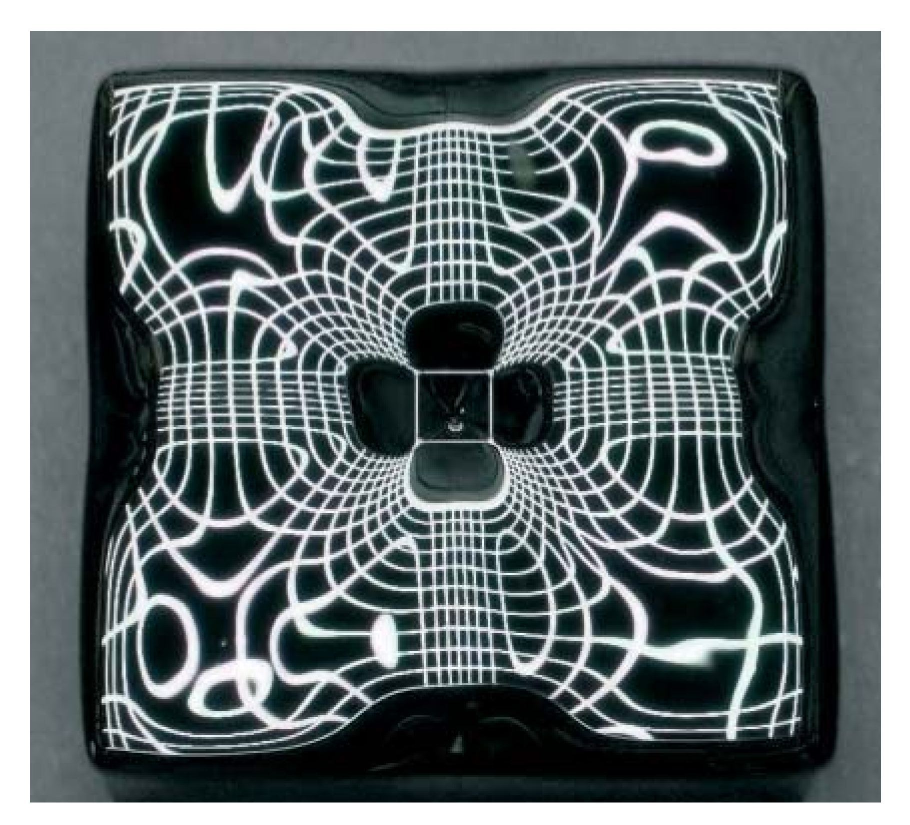
Cuando nos acerquemos a las dimensiones deseadas, ensayaremos cada placa en el centro de los cuatro imanes. Si ésta es demasiado grande, el sistema se muestra inestable: la plaquita se aleja del centro y cae. Lijaremos entonces el contorno hasta que se mantenga centrada y a flote. Luego, reduciremos su espesor al mínimo posible.

¿A qué obedece la estabilidad de la plaquita? La respuesta atiende a la especial disposición de los imanes: situados sus polos en diagonal, cada polo cuenta con dos polos opuestos a lado y lado; esta estructura cierra el campo magnético y aumenta su densidad salvo en el centro, donde se reduce. La plaquita se instala en este pozo de potencial magnético. Si la plaquita, además, flota, significa que la repulsión del campo es superior al peso de la misma. Ello justifica en última instancia la utilización de grafito, más ligero que otros materiales como el bismuto, un buen diamagnético, pero de mayor densidad.

La finura de la plaquita reviste suma importancia para el experimento. La repulsión entre imán y diamagnético acontece, en esencia, en la superficie de éste, o muy cerca de ella. Por tanto, un espesor excesivo contribuye al aumento del peso y dificulta la levitación. Por ejemplo, si ensayamos con placas de bismuto (que no admiten una gran delgadez), observaremos que su elevada densidad lleva a un peso que supera la fuerza de repulsión, cayendo las placas.

La altura de la plaquita respecto a los imanes puede incrementarse mediante la disminución de la temperatura de éstos (como decíamos al principio, la temperatura constituye un factor determinante en los imanes de neodimio). Con este fin los enfriaremos en un congelador doméstico, durante varias horas; lograremos así que la plaquita de grafito suba alrededor de un 15 por ciento respecto a la altura que se consigue a temperatura ambiente.

Si queremos un efecto todavía más notable, trabajaremos a temperaturas inferiores. Para ello se instalan los imanes con su placa de hierro sobre una célula Peltier de 40 × 40 milímetros [*véase* “Taller y Laboratorio”, por M. Boada; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, febrero 2006], refrigerada a su vez con seis tubos térmicos de los que se utilizan para enfriar los circuitos integrados de los microprocesadores. Todo el conjunto se introduce en el congelador. Para observar el interior, el congelador se cierra con una placa de metacrilato y cinta adhesiva, sobre la que se coloca una gruesa placa aislante de poliestireno expandido, con una pequeña ventana. El sistema se enfría a unos –45 grados centígrados. Mediante la iluminación a contraluz con un led y un difusor, se observa que la altura de la plaquita aumenta hasta en un 25 por ciento



2. El campo magnético conjunto de los cuatro imanes queda representado mediante la proyección de un retículo iluminado sobre una capa milimétrica de ferrofluido situada sobre los imanes. Las cuatro zonas en cruz (*retículo rectangular*) corresponden a colinas donde el campo magnético toma valores máximos. Entre tales zonas, valles en diagonal fluyen hacia el centro, donde flota la plaquita de grafito, superpuesta en color blanco. Comprobamos así que sus vértices apuntan hacia zonas de campo magnético mínimo. En la zona central, oscura, la pendiente del ferrofluido es tan elevada, que el reflejo del retículo cae fuera del campo visual del observador. El conjunto mide 10×10 centímetros.

respecto la altura que se consigue a temperatura ambiente.

Las variaciones térmicas del campo magnético se miden mediante la sustitución de la plaquita por una pequeña balanza, construida también con grafito. (Cabe destacar que el descenso de la temperatura apenas afecta al diamagnetismo, pues el origen de este fenómeno reside en el movimiento de los electrones, menos condicionado por la temperatura que las vibraciones atómicas de origen térmico; las vibraciones sí afectan al magnetismo de los ferromagnéticos.) La balanza tiene a un lado una placa sobre la que pegaremos con un vaporizador un pequeño fragmento de papel de aluminio, donde reflejaremos un haz láser. Al fluctuar el campo magnético, el rayo reflejado se desvía; sobre una pantalla de proyección se mide entonces la variación del ángulo en función de la temperatura. Comprobaremos que el aumento del campo magnético no depende linealmente de ésta.

Para los perfeccionistas, recomiendo utilizar una variedad de grafito de gran calidad. Se obtiene por pirólisis haciendo reaccionar a temperatura elevada metano y oxígeno; el carbono producido en la combustión se deposita sobre una placa metálica a más de 1000 grados centígrados. Se obtiene así un depósito de grafito altamente orientado, donde el retículo cristalino presenta un mínimo de dislocaciones. En tal estado, los átomos forman mallas hexagonales apiladas en paralelo; ello permite la exfoliación de pequeñas placas con un elevado diamagnetismo perpendicular a las bases del prisma, que contrasta con el diamagnetismo paralelo a éstas, 40 veces menor.



Juan M.R. Parrondo

Ganancia segura

Como supuesto experto en probabilidad y juegos de azar, una de las preguntas que más veces me han hecho en los últimos años es si conozco algún método para ganar en un casino o en la bolsa. La respuesta, invariablemente, es negativa. Sin embargo, esta vez tengo buenas noticias. Voy a revelarles por fin un método con el que, en principio, se puede ganar con absoluta certeza en ciertas apuestas deportivas que ahora abundan en Internet. No hay trampa ni cartón. Pero no se hagan excesivas ilusiones: el método requiere ciertas condiciones que son muy difíciles de cumplir, debido a las comisiones de las casas de apuestas.

La idea consiste en aprovechar las diferencias en el pago que dos casas de apuestas distintas ofrecen por el mismo resultado de un acontecimiento deportivo. En efecto, estos pagos no son siempre iguales en todas las casas e incluso pueden cambiar con el tiempo en una misma casa, puesto que dependen de la cantidad apostada a cada resultado por *todos* los participantes en la apuesta. Los pagos se suelen indicar con un número mayor que uno, la *cuota*, que es el dinero que se recibe por cada euro apostado. Cada resultado tiene su propia cuota, que será en general más alta cuanto más improbable sea.

El método de ganancia segura es simplísimo a primera vista. Supongamos que, rastreando por Internet, encontramos una eliminatoria de un campeonato de fútbol para la que dos casas de apuestas ofrecen las siguientes cuotas:

	Para A	Para B
Casa de apuestas 1	2	2
Casa de apuestas 2	2,22	1,82

Podríamos entonces apostar 1,10 euros a B en la casa número 1, y 1 euro a A en la número 2. La apuesta total sería de 2,10 euros. Si el resultado fuera A, recibiríamos 1 × 2,22 = 2,22, ganando 12 céntimos de euro. Por otro lado, si el resultado fuera B, entonces recibiríamos 1,10 × 2 = 2,20, ganando 10 céntimos. Es decir, ganamos sea cual sea el resultado.

Pero quizá hayamos pecado de optimistas. ¿Es posible encontrar en Internet las cuotas de la tabla anterior u otras que permitan obtener un beneficio seguro? Para responder a esta pregunta tenemos que conocer el modo en que las casas de apuestas establecen sus cuotas.

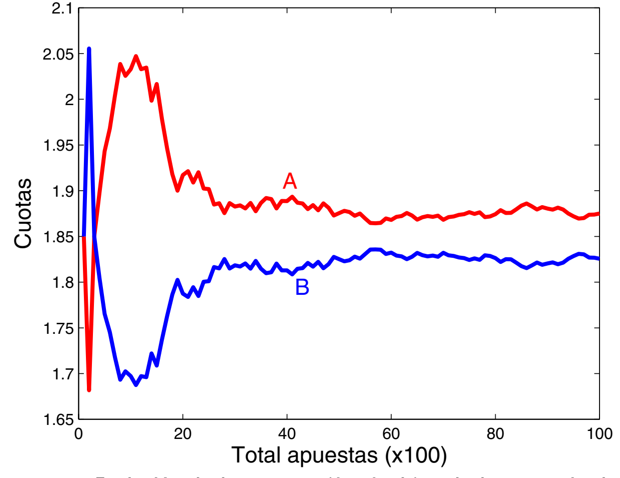
Supongamos primero que la casa no se queda ninguna comisión, sino que reparte entre los participantes todo el dinero apostado. Consideraremos únicamente apuestas con dos resultados posibles, A o B. Si se ha apostado un total de A euros a favor de A y B euros a favor de B, cuando el resultado final sea A los ganadores recibirán, por cada euro apostado, una cantidad:

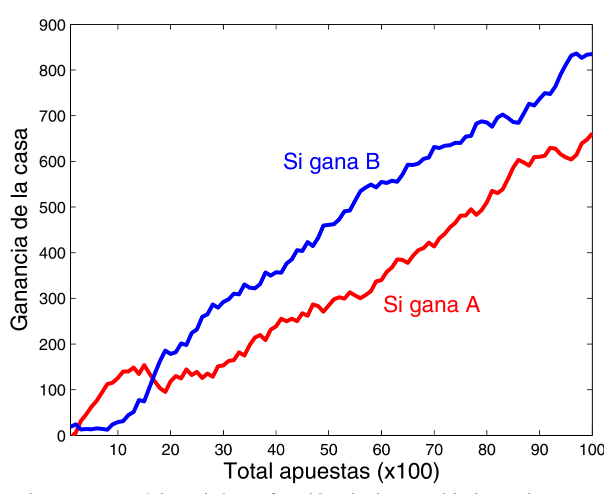
$$C_A = \frac{A+B}{A} = \frac{1}{a}$$

que es precisamente la cuota de A. En esta fórmula hemos llamado a a la fracción de apuestas en favor de A, es decir, a la cantidad $A/(A + B)$. Por otro lado, la cuota de B será:

$$C_B = \frac{A+B}{B} = \frac{1}{1-a}$$

Como era de esperar, la cuota de un resultado es mayor cuanto menor es la cantidad apostada a favor de dicho resultado. Las cuotas de la tabla de nuestro ejemplo se han calculado con estas fórmulas, suponiendo que en la casa de apuestas 1 la mitad de las apuestas han sido a favor de A y la otra mitad a favor de B, es decir, $a = 1/2$, y que en la casa 2 la fracción de apuestas en favor de A es $a = 0{,}55$ y, en favor de B, 0,45. Por tanto, ¡nuestra apuesta segura es perfectamente posible!





Evolución de las cuotas (*izquierda*) y de la ganancia de la casa de apuestas (*derecha*) en función de la cantidad total apostada a lo largo del tiempo.

No se precipiten. Si la casa de apuestas se queda con una comisión o porcentaje *c* de todas las apuestas realizadas, las cuotas bajan considerablemente. Ahora serán:

$$C_A = \frac{(A+B)(1-c)}{A} = \frac{1-c}{a}\ ;\ \ C_B = \frac{(A+B)(1-c)}{B} = \frac{1-c}{1-a}$$

Este método de fijar las cuotas se enfrenta con un problema práctico: el apostante quiere saber lo que va a cobrar cuando apuesta y las casas garantizan el pago con las cuotas vigentes en el momento de hacer la apuesta. Para ello, actualizan las cuotas con las apuestas que van recibiendo. Inicialmente las fijan de acuerdo con la probabilidad que los expertos atribuyen a cada resultado. Si A ocurre con una probabilidad *P* y B ocurre con probabilidad 1 – *P*, las cuotas iniciales serán:

$$C_A = \frac{1-c}{P}\ ;\quad C_B = \frac{1-c}{1-P}\ ;$$

que coinciden con las anteriores si los apostantes tienen la misma percepción acerca de estas probabilidades: en ese caso apostarán a A con una probabilidad *P*, con lo que *a* será igual a *P*. Pero, obviamente, puede haber fluctuaciones. He realizado una simulación de las apuestas que recibe una casa ante un acontecimiento deportivo en el que los dos resultados tienen la misma probabilidad inicial, $P = 1/2$. El resultado puede verse en la figura 1. He supuesto que la casa actualiza las cuotas cada vez que recibe un total de 100 euros de apuestas, de los cuales una cantidad aleatoria, entre 40 y 60 euros, se inclina por A y el resto por B. La comisión de la casa es del 7,5 %, similar a la que utilizan muchas casas de Internet. En la gráfica de la izquierda se puede ver la evolución de las cuotas, mientras que en la de la derecha se representa la ganancia total de la casa según el resultado final del evento. Como vemos, las cuotas varían apreciablemente, sobre todo al principio, y la ganancia de la casa fluctúa pero es siempre positiva y tiende a lo esperado: la comisión sobre el total de apuestas, es decir, 750 euros (el 7,5 % de 10.000), aunque puede ser ligeramente inferior o superior, debido a las fluctuaciones de las apuestas, que siempre se recogen en las cuotas *a posteriori*.

Volvamos ahora a nuestro método de ganancia segura. Supongamos que las cuotas de la casa 1 son, respectivamente, $C_{1,A}$ y $C_{1,B}$, y las de la casa 2, $C_{2,A}$ y $C_{2,B}$. Si apostamos una cantidad *p* al resultado A en la casa 1 y una cantidad *q* al resultado B en la casa 2, la ganancia neta será

$pC_{1,A} - (p + q)$ si sale el resultado A
$qC_{2,B} - (p + q)$ si sale el resultado B

Para escribir la condición de ganancia segura es mejor utilizar la fracción ganada en cada apuesta que la cuota, es decir, $\alpha_1 = C_{1,A} - 1$ y $\beta_1 = C_{1,B} - 1$ (y lo mismo para la casa de apuestas 2). En este caso, las dos ganancias serán positivas si

$$\alpha_1 p > q > \frac{p}{\beta_2}$$

Por lo tanto, basta que $\alpha_1 > 1/\beta_2$ o, equivalentemente, que $\alpha_1\ \beta_2$ sea mayor que uno, para poder hacer una apuesta completamente segura. Pero también si $\alpha_2\ \beta_1 > 1$ podemos hacer una apuesta segura, sin más que cambiar la casa 1 por la 2. Estas condiciones son fáciles de comprobar en una tabla como la de nuestro anterior ejemplo. Basta restar uno a todas las cuotas y multiplicar en cruz los valores. Si alguno de los productos es mayor que uno, la apuesta segura es posible. En la tabla del ejemplo, el producto 1 × 1,22 es mayor que uno, lo que nos ha permitido diseñar una apuesta de ganancia segura. Con un poco de álgebra y con las fórmulas anteriores, se puede demostrar que la apuesta segura es posible siempre que:

$$a_1 - a_2 > c \text{ o } a_2 - a_1 > c$$

en donde *c* es de nuevo el porcentaje de comisión (igual para las dos casas) y a_1 y a_2 son las fracciones apostadas en favor de A en la casa de apuestas 1 y 2, respectivamente. Si la comisión es nula, estas condiciones se verifican en cuanto haya la más mínima diferencia entre las apuestas realizadas en las dos casas. Cuando existe una comisión, estas condiciones no se satisfacen tan fácilmente. Para comprobarlo, podemos utilizar como ejemplo las cuotas de la figura 1. Al igual que hablamos de cuotas en distintas casas de apuestas, podemos utilizar el método con las cuotas de una misma casa en distintos momentos. Con las cuotas de la figura 1, sí es posible realizar una apuesta de ganancia segura, apostando justo en los dos momentos en donde las dos curvas alcanzan su máximo. Sin embargo, en mi simulación, aproximadamente sólo una de cada diez veces he encontrado situaciones en donde el método de ganancia segura es aplicable y siempre gracias a las grandes fluctuaciones iniciales.

¿Es aplicable el método de ganancia segura en la práctica? Mi experiencia hasta ahora ha sido bastante desastrosa. No he sido capaz de encontrar ni una sola apuesta en la que el método sea aplicable. No sólo eso, sino que los productos cruzados suelen estar muy por debajo de 1, a pesar de que las comisiones son aparentemente bajas, en torno al 7,5 %, como en mi simulación. Sin embargo, mi búsqueda ha sido bastante limitada, porque hay muy pocas apuestas con sólo dos resultados. Por ejemplo, la mayoría de las apuestas sobre partidos del mundial de fútbol se refieren sólo a los primeros 90 minutos de juego y ofrecen los tres resultados clásicos 1-X-2. De hecho, en mi búsqueda de apuestas con ganancia segura, sólo he podido utilizar las de los resultados de los partidos de tenis de Wimbledon.

Mi impresión es que, aunque improbable, cabe encontrar alguna posibilidad de ganancia segura. Pero hay que buscar apuestas que se hayan iniciado hace poco, de modo que las cuotas fluctúen suficientemente, o también apuestas en donde haya un alto componente emocional. Por ejemplo, ante un partido de fútbol entre dos selecciones nacionales, uno debería buscar en casas de apuestas locales de cada uno de los dos países involucrados. Finalmente, convendría extender el método a tres o más resultados, puesto que la mayoría de las casas ofrecen apuestas de este tipo. No les garantizo nada, pero, mejorando el método y buscando en Internet, quizá puedan encontrar un atisbo de certidumbre en el azaroso universo de las apuestas. Si lo consiguen y se hacen millonarios, ¡acuérdense de quién les dio la idea!

Mark Fischetti

TRANSMISION CONTINUAMENTE VARIABLE

Basta de engranajes

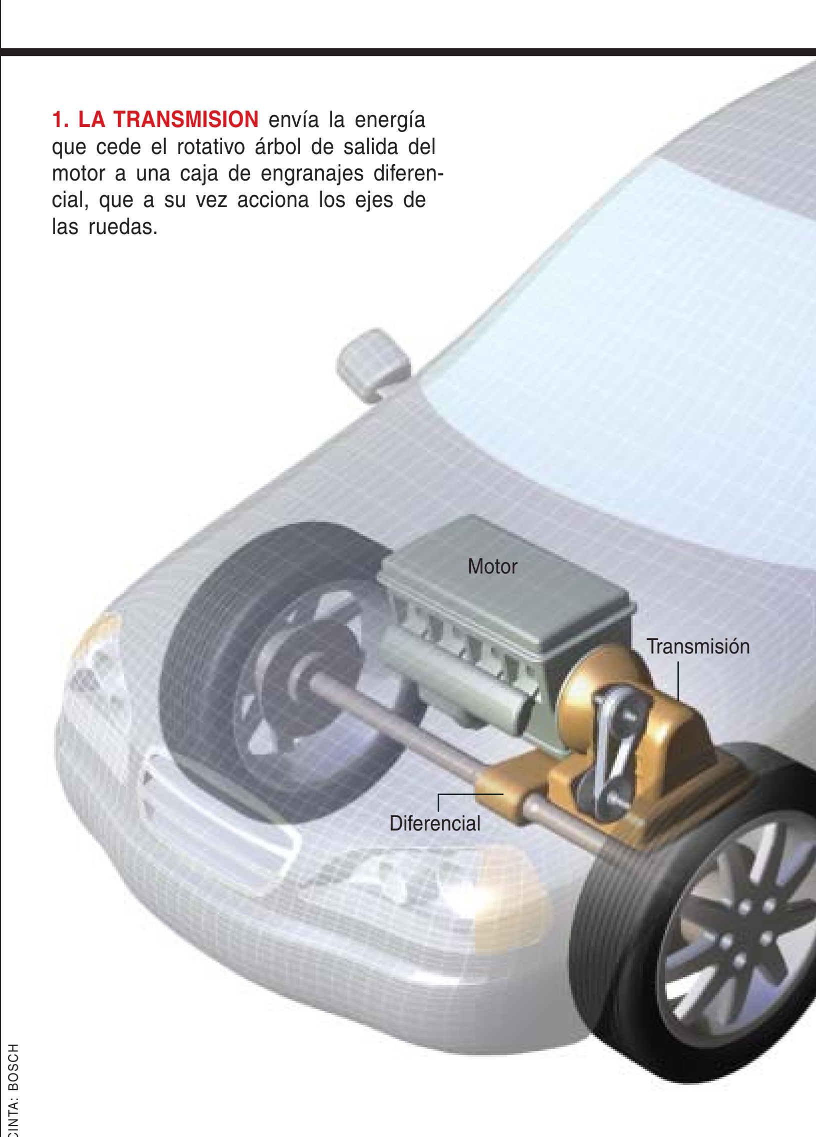
Por muy rápido que gire el motor de un automóvil, el vehículo no se moverá a no ser que el conductor introduzca una marcha. Durante un siglo, una caja de engranajes, o caja de cambios, se ha encargado de controlar el par de fuerza que el motor suministra a las ruedas. Con cambio manual, el conductor cambia de marchas para obtener pares de fuerza diferentes. En los modelos automáticos, esa función corre a cargo de circuitos hidráulicos o servomotores. Pero durante 50 años, un diseño radicalmente distinto, la transmisión continuamente variable (TCV), ha acechado entre bastidores. Ahora empieza a ganar terreno entre los coches pequeños y medianos y los vehículos híbridos.

Hay varias configuraciones de TCV; todas ellas sustituyen los engranajes con otros mecanismos. En el diseño más extendido se emplean dos pares de conos móviles, controlados por un ordenador y conectados mediante una cinta de acero de alta resistencia (*véase ilustración*). En lugar de un número fijo de relaciones de engranaje, como en un cambio manual de cinco marchas o uno automático de cuatro, las TCV transmiten un par de fuerza que varía continuamente; equivale a un número infinito de relaciones de engranaje. Cuando el coche se acelera, el conductor no siente tirones, porque no hay discontinuidad entre una relación y la siguiente. La transmisión continua permite que el motor funcione cerca de su gama óptima de potencias para una amplia variedad de velocidades de rueda, lo que mejora el rendimiento del combustible. La palanca del cambio sólo tiene cuatro posiciones: estacionamiento, marcha atrás, punto muerto y conducción.

El éxito de la TCV se debe en parte a las mejoras en los materiales de la cinta y los conos. Se gana rendimiento sobre todo a bajas velocidades y en las aceleraciones y deceleraciones. A velocidad mayor, en cambio, hay pérdidas por rozamiento en la cinta misma, como señala John German, de American Honda Motor. Algunos escépticos ponen en duda la eficacia de la cinta a la hora de acelerar coches grandes. El mercado más sustancioso es el asiático, donde abundan los coches pequeños, especialmente en zonas de tráfico congestionado. Según Hendrik De Leeuw, de Bosch, fabricante de transmisiones continuas, la TCV equipará también a vehículos de mayor tamaño; Nissan la está empleando ya en su monovolumen deportivo Murano. General Motors dejó en 2004 de montar una TCV en su Saturn Vue; la sustituyeron unas nuevas cajas automáticas de seis velocidades que ofrecen unas relaciones de engranajes más escalonadas y menos pérdidas de energía.

GEORGE RETSECK; FUENTE DE TCV Y CINTA: BOSCH

1. LA TRANSMISION envía la energía que cede el rotativo árbol de salida del motor a una caja de engranajes diferencial, que a su vez acciona los ejes de las ruedas.

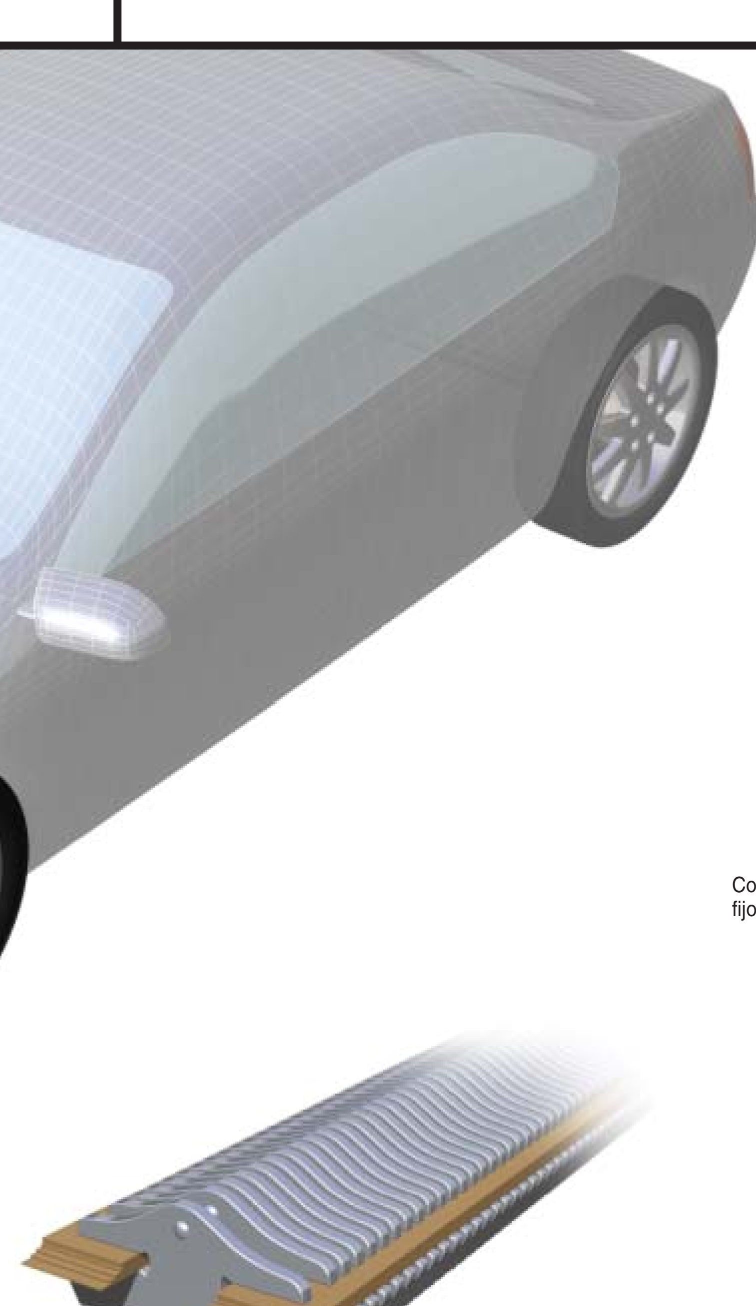


3. LA CINTA se compone de unas finas bandas de acero y de unos elementos transversales, que proporcionan no sólo durabilidad, sino también flexibilidad

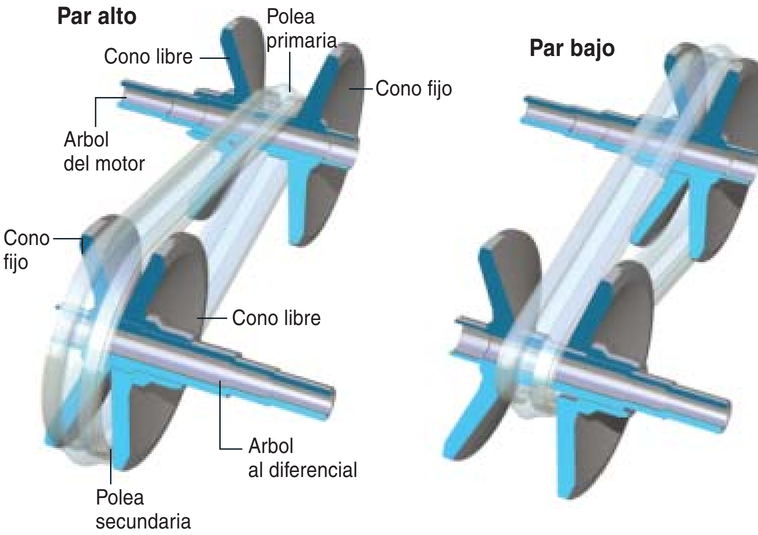
➤**EN PUNTO MUERTO:** La TCV ofrecen unos importantes ahorros de combustible durante la conducción a baja velocidad y cuando se está arrancando y parando con frecuencia. A velocidades más altas los cambios automáticos no son menos eficientes. En ambos diseños, el conversor de par de la transmisión puede ligar directamente, cuando se mantienen ciertas velocidades, el árbol del motor y el del diferencial para reducir las pérdidas hidráulicas en el convertidor.

➤**UNA INCURSION DE LEONARDO:** En 1490 Leonardo Da Vinci dibujó un mecanismo capaz de variar continuamente la potencia transmitida entre dos ejes. En los años ochenta del siglo XIX y treinta del XX se presentaron solicitudes de patente de TCV en Europa y Estados Unidos, respectivamente. En 1958, los inventores holandeses Hub van Doorne y Wim van Doorne diseñaron una CTV y fundaron DAF, que produjo el primer coche equipado con una CTV operativa. Posteriormente, los hermanos pusieron en marcha Van Doorne Transmissie, ahora propiedad de Bosch, para la fabricación de CTV. En 1989, el Justy de Subaru se convirtió en el primer modelo de serie norteamericano que ofrecía esa técnica.

➤**OXIMORON:** Algunos fabricantes ofrecen un cambio "manual automático" para quienes gustan de la comodidad de las cajas automáticas, pero quieren disfrutar alguna vez de cambiar marchas. El conductor dispone de una palanca para pasar del modo automático al manual. Luego, mueve la palanca del cambio hacia la izquierda para bajar de marcha, por ejemplo, y hacia la derecha para subir de marcha. No hay pedal de embrague; la palanca simplemente indica a los actuadores del sistema automático que se acoplen. BMW fabrica también una TCV con un "modo deportivo" que permite al conductor "cambiar las marchas".



2. EN UNA TRANSMISION continuamente variable hay conos, engranajes. El árbol del motor mueve la polea primaria, que arrastra una cinta. Esta, a su vez, mueve una polea secundaria, que arrastra el árbol del diferencial. En cada polea hay un activador hidráulico, controlado por ordenador, que acerca o separa ambos conos, el libre y el fijo. Para un par de fuerza alto (*izquierda*), equivalente a una marcha baja, la distancia entre los conos primarios se ensancha y la cinta desciende a la vez que los conos secundarios se acercan y la cinta sube. Para conseguir un par bajo y una velocidad alta (*derecha*), los movimientos son los contrarios. Entre ambas posiciones, es posible una infinidad continua de "marchas".



Los físicos
y su reino

WORLDVIEWS. AN INTRODUCTION TO THE HISTORY AND PHILOSOPHY OF SCIENCE, por Richard DeWitt. Blackwell Publishing; Oxford, 2004. WHEN PHYSICS BECAME KING, por Iwan Rhys Morus. University of Chicago Press; Chicago, 2005.

REVOLUTIONARIES OF THE COSMOS. THE ASTRO-PHYSICS. I. S. Glass. Oxford University Press; Oxford, 2006. MISS LEAVITT'S STAR. THE UNTOLD STORY OF THE WOMAN WHO DISCOVERED HOW TO MEASURE THE UNIVERSE, por George Johnson. W.W. Norton; Nueva York, 2005.

EXPLORATIVE EXPERIMENTE. AMPÈRE, FARADAY UND DIE URSPRÜNGE DER ELEKTRODYNAMIK, por Friedrich Steinle. Franz Steiner Verlag; Stuttgart, 2005. PHYSICS IN OXFORD 1839-1939. LABORATORIES, LEARNING, AND COLLEGE LIFE. Dirigido por Rober Fox y Graeme Gooday. Oxford University Press; Oxford, 2005.

En el principio de la ciencia occidental se comenzó a llamar física a la descripción del mundo, a la naturaleza de cuanto existía. Era una cosmovisión (*Worldviews. An Introduction to the History and Philosophy of Science*), un sistema de ideas interconexas que se imbrican e interrelacionan. Tras una secuencia pendulante entre lo uno y lo múltiple, lo permanente y lo mutable, se asentó la cosmovisión aristotélica, que pervivió desde el 300 a.C. hasta el 1600 d.C. Transcendía el pensamiento del estagirita con las aportaciones del pensamiento judío, cristiano y musulmán.

La cosmovisión aristotélica se tejió con la urdimbre de postulados sólidamente entrelazados: la Tierra, inmóvil y estacionaria, ocupa el centro del universo; la Luna, los planetas y el Sol giran en torno a la Tierra, completando una revolución cada 24 horas; en la región sublunar, es decir, en la región entre la Tierra y la Luna (incluida la propia Tierra) hay cuatro elementos básicos, a saber, tierra, aire, fuego y agua; los objetos de la región supralunar, es decir, los objetos de la región por encima de la Luna, incluyendo a nuestro satélite, el Sol, planetas y estrellas, están compuestos de un quinto elemento básico, el éter; cada elemento posee una naturaleza genuina, que determina su comportamiento y su movimiento; el elemento tierra tiende, por naturaleza, hacia el centro del universo; el elemento agua persigue también, en su curso, el centro del universo, aunque, menos densa, sobrenade al barro; el elemento aire tiende hacia una región que está por encima de la tierra y el agua, pero por debajo del fuego; el elemento fuego tiende a alejarse del centro del universo y, por eso, arde hacia arriba, a través del aire; el elemento éter, componente de planetas y estrellas, desarrolla, por inclinación intrínseca, un movimiento circular, razón por la cual planetas y estrellas describen círculos en torno a la Tierra, es decir, en torno al centro del universo; en la región sublunar, un objeto en movimiento tiende a detenerse, ya sea porque los elementos que lo componen han alcanzado su lugar natural o por una fuerza exterior al mismo; un objeto estacionario, persiste en ese estado a menos que exista en él una fuente de movimiento (automovimiento) o sufra la acción de una fuerza exterior.

Galileo cuarteó esa cosmovisión. Se valió del recién inventado telescopio para demostrar que la naturaleza física de los cuerpos celestes era la misma que la que constituía los de la Tierra. Su observación de lunas en Júpiter arruinaba la tesis de que la Tierra era el único centro de rotación del universo. Con su descubrimiento de fases de tipo lunar en el planeta Venus se evidenciaba que daba vueltas en torno al Sol y, por tanto, que el modelo propuesto por Copérnico era correcto. Kepler, contemporáneo de Galileo, dedujo las leyes seguidas por las órbitas planetarias. Así se preparó la sustitución del sistema aristotélico por el newtoniano, esquematizado en los *Mathematica Principia Philosophiae Naturalis* de 1687. Con su desarrollo del cálculo, en lo que Isaac Newton convergió con Gottfried Leibniz, se dotó de una potente herramienta matemática para cementar la nueva visión del mundo.

La física newtoniana pivota sobre tres leyes del movimiento y el principio de la gravitación universal. Dicta la primera ley, o principio de inercia, que cualquier cuerpo en movimiento permanece en ese estado a lo largo de una línea recta, y un cuerpo en reposo permanece en reposo, a menos que actúe sobre el mismo una fuerza externa. Aunque Galileo se había esforzado, sin éxito, por caracterizar el concepto de inercia, Descartes logró ya una descripción precisa; de hecho, la primera ley newtoniana del movimiento depende de la aportación cartesiana. Se conoce por principio de la aceleración la segunda ley del movimiento. Expresa que el cambio operado en el movimiento de un cuerpo es proporcional a la fuerza aplicada. Se expresa con la ecuación $F = ma$. La tercera ley, de acción y reacción, establece que, para cualquier acción, existe siempre una reacción de igual tenor y de signo opuesto. La gravitación universal suele presentarse como una fuerza de atracción mutua entre dos objetos: el Sol atrae a la Tierra y ésta a aquél, mas por ser la masa solar mucho mayor que la terrestre, la gravedad de la Tierra ejerce un efecto insignificante sobre el Sol, si lo comparamos con el efecto que ejerce el Sol sobre la Tierra. En efecto, la

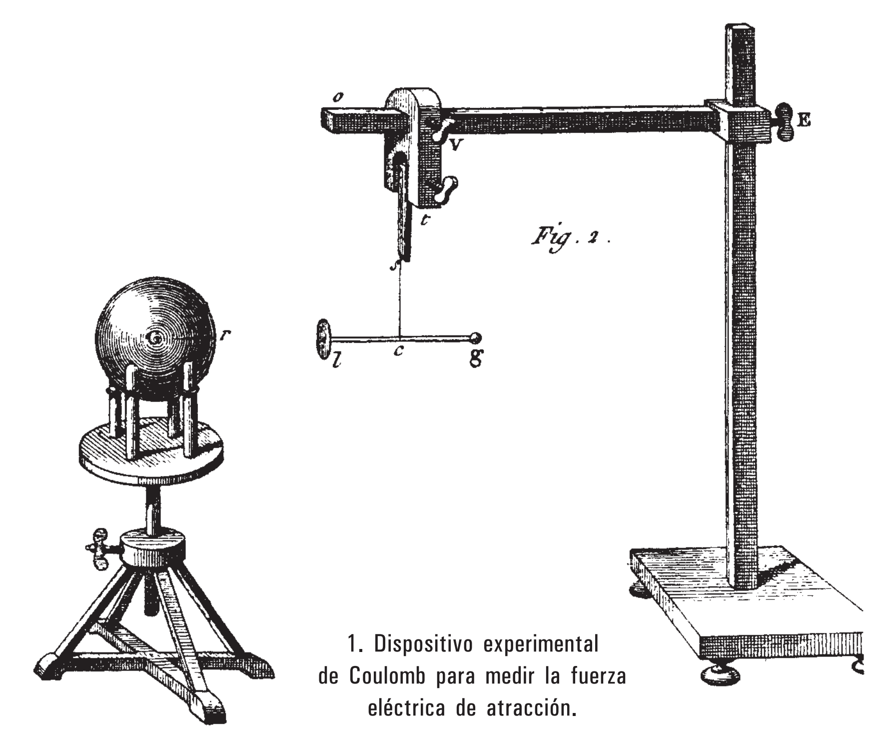
atracción gravitatoria entre dos objetos es directamente proporcional al producto de sus masas e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia entre ellos.

Estimulado por el éxito de la gravitación y la mecánica newtonianas, hubo desde mediados del XVIII reiterados esfuerzos por conferir a los fenómenos de la electricidad y el magnetismo un soporte matemático. En su *Tentamen theoriae electricitatis et magnetismi*, publicado en 1759, Franz Ulrich Theodosius Aepinus, de la Academia de San Petersburgo, se propone que el aparato matemático de la mecánica newtoniana sobre la interrelación entre partículas pueda aplicarse al fluido eléctrico. Charles Coulomb (1736-1806) descubrió la ley del inverso del cuadrado que gobierna las repulsiones y atracciones magnéticas y eléctricas; a imagen de la acción de la gravedad, la intensidad de la atracción o repulsión eléctrica y magnética entre dos cuerpos es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia entre ambos (*Explorative Experimente. Ampère, Faraday und die Ursprünge der Elektrodynamik*).

En 1820, Hans Christian Oersted informaba de un descubrimiento extraordinario: toda corriente eléctrica genera un campo magnético. Observó que, si aproximaba una aguja magnética a un filamento portador de corriente eléctrica, la aguja se desviaba de su alineación norte-sur, para colocarse perpendicular al filamento. Tal es el trasfondo en que Steinle reconstruye, en su tesis de grado, el trabajo experimental de André Marie Ampère (1775-1836) y de Michael Faraday (1791-1867) en un período de tiempo acotado. Por lo que concierne a Ampère, se trata del intervalo que abarca de septiembre de 1820 hasta enero de 1821; para Faraday se extiende también otro cuatrimestre, un año más tarde. En ambos casos la investigación se centra en una misma cuestión: ambos personajes desarrollan sus reflexiones en un contexto de trabajo experimental y ambos se introducían por vez primera en el campo de la electricidad y el magnetismo. Pero Ampère acomete su trabajo siendo ya un reputado profesor, en tanto que Faraday, autodidacta asistente de laboratorio, se estaba abriendo camino con unas breves publicaciones químicas. Ampère representaba la física francesa de tradición matemática; Faraday se desenvolvía en el laboratorio de química de la Regia Institución, donde organizaba sesiones de divulgación científica. Ampère comenzó sus ensayos en una fecha en que no se hablaba todavía del electromagnetismo. Faraday partía, un año más tarde, de una bibliografía abundante; sobre ella se apoyó en el verano de 1821.

Animado por el hallazgo de Oersted, Ampère inició una serie de ensayos que se contaron por nuevos descubrimientos: demostró que dos cables paralelos que transportaban corriente que fluía en la misma dirección se atraían entre sí, mientras que si las corrientes fluían en direcciones opuestas se repelían mutuamente. Inventó el solenoide y se percató de que el grado de desviación de la aguja de la brújula de Oersted por una corriente servía para medir la intensidad de la corriente, base del galvanómetro. La contribución principal llegó en 1827, cuando aportó una formulación matemática del electromagnetismo que ponía en relación la fuerza magnética entre dos cables con el producto de las corrientes que fluyen por ellos y el cuadrado inverso de la distancia entre los mismos (ley de Ampère). Puede generalizarse para describir la fuerza magnética generada en cualquier punto del espacio por una corriente que fluye a lo largo de un conductor. Faraday, experimentando con imanes y corrientes, descubrió, en septiembre de 1821, la rotación electromagnética. Con todo, la principal aportación de éste fue su hallazgo de la inducción eléctrica por un campo magnético. Sugirió, además, que la electricidad, el magnetismo y la luz podían ser aspectos de la misma fuente subyacente, sugerencia que sería pronto desarrollada por la teoría electromagnética de James Clerk Maxwell (1831-1879), quien aportó las ecuaciones subyacentes bajo tales fenómenos.

Mientras tanto, la disciplina que había promovido el cambio de paradigma con Galileo y Newton, proseguía su andadura firme (*Revolutionaries of the Cosmos. The Astro-Physics*). No sólo quedaba claro que los cuerpos celestes constaban de los mismos materiales que la Tierra y que se comportaban de idéntica manera; del centro del universo se fueron descartando, sin solución de continuidad, la Tierra, el Sol y la Vía Láctea. La astronomía devino astrofísica, en la pluma de William Huggins, cuando se incorporó la espectroscopía.



1. Dispositivo experimental de Coulomb para medir la fuerza eléctrica de atracción.

El universo racional descrito por Newton fue el acicate para sus su-

cesivas inspecciones sistemáticas del firmamento acometidas por William Herschel en la segunda mitad del siglo XVIII, con unos telescopios de una potencia sin precedentes. Semejante rastreo le llevó al descubrimiento del primer planeta no conocido para los antiguos. Mayor interés reviste su investigación cuantitativa de la Vía Láctea y su descubrimiento de las estrellas que orbitaban una en torno a otra, lo que revelaba que la gravedad no se hallaba confinada a nuestro sistema solar, sino que controlaba las órbitas de cuerpos muy alejados en las profundidades del espacio. Herschel había nacido en 1738. Tras una juventud dedicada la música, se aficionó a la astronomía. En 1773 compró sus primeros libros y tablas astronómicos y aprendió a pulir espejos. Su primer instrumento fue un telescopio gregoriano (así llamado en honor del matemático James Gregory que lo diseñó en 1663), es decir, un telescopio reflector elemental que emplea dos espejos y un ocular. En 1780 enviaba dos artículos a la Regia Sociedad de Londres, uno sobre la estrella variable Mira Ceti y otro sobre la altura de los montes de la Luna. Se propuso medir las distancias de las estrellas cercanas por trigonometría, empleando la órbita de la Tierra como línea de base. A ello consagra *On the Parallax of the Fixed Stars*, leída en diciembre de 1781 ante la Regia Sociedad. Nueve meses antes había observado "una estrella curiosa, una nebulosa quizás o tal vez un cometa". Se trataba del planeta Urano. Autor de un notable texto cosmológico, *On the construction of the Heavens*, se le recuerda, sobre todo, por su descubrimiento de la radiación infrarroja (*On the rays which occasion heat*), al que llegó a través de ingeniosos experimentos con haces de luz solar que atravesaban un prisma para incidir sobre una mesa donde había tres termómetros.

Lo mismo que Johann Heinrich Lambert, Immanuel Kant, Pierre Simon Laplace y otros, Herschel admitía la existencia de una secuencia evolutiva presente en el firmamento a partir de la teoría de la nebulosa: las estrellas se formaban a partir de un material nebular y generaban cúmulos, que se amalgamaban y configuraban estructuras mayores, los "universos islas". En 1802 Herschel anunciaba que numerosas estrellas dobles eran en efecto binarias en órbitas elípticas.

El decenio de 1830 es punto de arranque del reconocimiento y apreciación académica de la física (*When Physics Became King* y *Physics in Oxford 1839-1939*). Morus presta, dentro de Inglaterra, particular atención a Cambridge, mientras que el equipo coordinado por Rober Fox y Graeme Gooday se centra en Oxford. Las dos obras convergen en el laboratorio, centro de trabajo experimental, banco de pruebas de nuevos instrumentos y esperanza del progreso social. Una física inglesa que depende, en su despegue, del nuevo análisis matemático francés. En 1839 la Universidad de Oxford contrató a Robert Walker para la cátedra de filosofía experimental, denominación habitual junto con la de filosofía natural y filosofía mecanicista. Esa disciplina gozaba allí de una larga historia, que se remontaba a principios del siglo XVIII y por la que habían pasado John Theophilus Desaguliers, John Keill, John Whiteside, James Bradley, Thomas Hornsby y Stephen Peter Rigaud. A este último, que compartió la enseñanza de filosofía experimental con la cátedra Savilian, primero de geometría y luego de astronomía, le sucedió Walker, quien fabricó gases, trabajó con bombas y motores, manipuló baterías galvánicas y linternas mágicas, y no descansó en su afán por reformar la docencia de la física, expresada en la creación del Museo de la Universidad.

En un contexto más amplio, los experimentos con las máquinas de vapor, en los años cuarenta y cincuenta, amén de revolucionar la industria, sirvieron de modelo para investigar la termodinámica. Sadi Carnot, James Prescott Joule y James William Thomson (lord Kelvin) se ocuparon de la nueva ciencia, contribuyendo a la disciplina con aportaciones notables: equivalente mecánico del calor, conservación del calor y rendimiento del motor. Algunos físicos se percataron de que ciertos objetos, como el cable telegráfico, permitía comprender la propagación de las ondas electromagnéticas a través de un esquivo éter que había sido requerido por James Clerk Maxwell y Oliver Lodge. La tradición venía asignando ese empuje, en buena medida, a Cambridge. La investigación historiográfica descubre un dinamismo oxoniense hasta ahora regateado.

Con la aplicación de los métodos de espectroscopía de laboratorio a las observaciones astronómicas se pudo resolver la composición química de los cuerpos celestes. Pasado el meridiano del siglo XIX, y siguiendo la



2. Vidriera del domicilio de William Huggins.

demostración de Kirchoff y Bunsen de que cada línea podía atribuirse a un elemento químico, los astrónomos Secchi, Rutherfurd y Huggins comenzaron a aplicar la nueva técnica a las estrellas. Huggins, empleando uno de los primeros espectrógrafos en ser acoplados a un telescopio, resolvió un añejo problema: demostró que muchas nebulosas constaban de gas, no de estrellas densamente empaquetadas, infiriéndolo de la manifiesta semejanza observada de los espectros de líneas de emisión con los espectros terrestres producidos cuando la electricidad atravesaba un gas a baja presión. En 1890 halló una serie de bandas, ahora llamadas en su honor bandas de Huggins, en los espectros del ultravioleta de las estrellas Sirio y Vega. Tales bandas se originan en la atmósfera terrestre, no en la de las estrellas (cosa que Huggins no sabía). Su causa, la absorción de la luz estelar por el ozono terrestre, se descubrió mucho más tarde.

El Museo de la universidad oxoniense abrió sus puertas en 1860. Con las colecciones y aparatos allí reunidos, a partir de otros centros, Walker explicó filosofía experimental; Benjamin Brodie química; William Donkin astronomía, George Rolleston anatomía y fisiología; Nevil Stoy-Maskelyne mineralogía; Bartholomew Price filosofía natural; John Phillips geología y John Obadiah Westwood zoología. Las nuevas instalaciones no comportaron el cierre de los gabinetes de física de los colegios universitarios oxonienses, ni merma de su autonomía. Walker murió en 1865. Su pérdida podía convertirse en una oportunidad de despegue y renovación. Entre varios nombres barajados se pensó en Hermann Helmholtz, profesor de fisiología en Heidelberg. Finalmente se optó por Robert Bellamy Clifton, un joven profesor de filosofía natural de Manchester.

Clifton se preocupó hasta el último detalle del Clarendon, inaugurado en 1870. Lo dotó con las piezas más refinadas de las mostradas en la Exposición Universal de París de 1867. Dividió el laboratorio en departamentos. Con los años ser erigieron varios laboratorios más. En el Millard del Colegio Trinity, por ejemplo, Frederick Jervis-Smith instituyó en 1885 una tradición de instrucción práctica en mecánica, que llenó un vacío largamente sentido del Clarendon. En 1874 se inauguró el Cavendish de Cambridge. Para su creación, James Clerk Maxwell, recién nombrado para ocupar la cátedra de física experimental en 1871, pidió consejo a Clifton (lo mismo que Thomson en Glasgow y P. C. Tait en Edimburgo). Clifton se propuso que los alumnos del Clarendon rindieran en física lo que los "tripos" de Cambridge en matemáticas. Y escogió con esa finalidad los manuales de enseñanza, los más recientes y no siempre fáciles de comprender: *Traité élémentaire de physique* de Adolphe Ganot, los tratados de Walker y Charles Brooke, el *Lehrbuch der Physik und Meteorologie* de Müller-Pouillet y el *Cours de physique de l'EcolePolytechnique*, de Jules Jamin. Ni Maxwell ni Clifton acometieron investigaciones a largo plazo y con conexiones internacionales. La principal prioridad de ambos no fue tanto la publicación de artículos científicos cuanto la transmisión a las generaciones siguientes del acervo recibido, fueran los "wranglers" en el Cavendish o los formandos en ciencias naturales en el Clarendon.



3. Henrietta Swan Leavitt (1868-1921).

Hale estaba convencido, en las postrimerías del siglo XIX, de que el futuro de la astronomía se hallaba en la construcción de un nuevo tipo de observatorio donde se combinara una instrumentación avanzada con telescopios gigantes, capacitados para mirar en las profundidades del espacio o estudiar el brillo de los cuerpos celestes con detalle. Tal fue el propósito del Yerkes, en Chicago, y el Monte Wilson, en California. Aquél aloja el mayor telescopio refractor y éste un telescopio reflector que fue durante tiempo el mayor. Hale inventó el espectroheliógrafo para investigar la física de la superficie del Sol e hizo progresar nuestro conocimiento de su campo magnético.

Shapley, autor de una primera aproximación al tamaño de nuestra galaxia, descubrió que el centro de la Vía Láctea residía muy lejos del sistema solar. La llave para interpretar la inmensidad del universo la había forjado Henrietta Swan Leavitt, una auxiliar de cómputo estelar del Observatorio de Harvard, tarea en la que identificó cerca de dos mil estrellas variables en las Nubes de Magallanes (*Miss Leavitt's Star. The Untold Story of the Woman Who Discovered How to Measure the Universe*). Leavitt había determinado los períodos —el tiempo desde un máximo hasta el siguiente— de varias de ellas en la menor de ambas Nubes. Las Nubes de Magallanes son dos imponentes nebulosas del firmamento del hemisferio sur que parecen desgajadas de la Vía Láctea. La gran ventaja de estudiar estrellas en una de las dos Nubes de Magallanes es que todas

ellas se encuentran aproximadamente a la misma distancia de nosotros. Aunque esto sólo se supo a raíz de los trabajos de Leavitt. En 1908 publicó un artículo donde mostraba que existía una relación entre luminosidad promedio y período, que obedecían algunas de sus variables recién descubiertas. En otra publicación importante fechada en 1912, llegaba incluso a sugerir que había algunas parecidas a ciertas estrellas cercanas para las cuales pudieran mediarse las paralajes. Hertzsprung vio el artículo de Leavitt y se percató de que las variables en cuestión eran las Cefeidas.

En 1900 Lord Kelvin afirmaba que en el cielo brillante de la física de su tiempo sólo quedaban por despejar un par de nubecillas menores. Se refería a los resultados del experimento de Michelson-Morey, de 1880, y a ciertos problemas relativos a la radiación de cuerpo negro. El experimento en cuestión, pergeñado para demostrar la existencia del éter, concernía a la velocidad de la luz y el medio a través del cual ésta se mueve. En física newtoniana, el movimiento de cualquier onda requería que interaccionase con el medio. Si la luz era una onda, y había pruebas sólidas para admitirlo, debía contarse con un medio por el que se desplazara. Dos haces luminosos emitidos desde una fuente se recogerían en la misma con una ligera diferencia de tiempo, puesto que la Tierra se movería a través del éter. Pero en el experimento llegaban al mismo tiempo. El resultado era sorprendente. Obligó a repetirlo en numerosas ocasiones, siempre con el mismo resultado: la luz retornaba siempre al mismo tiempo.

La expresión “cuerpo negro” designa un objeto ideal que absorbe toda la radiación electromagnética que recibe; si arrojamos sobre un cuerpo negro la luz, una forma de radiación electromagnética, quedará absorbida del todo. Ahora bien, cuando se calienta un cuerpo negro ideal, debería emitir radiación. A finales del siglo XIX se estaba ya capacitado para construir aparatos que revelaran el patrón de radiación emitida por un cuerpo negro calentado. Pero lo que se observó difería sobremanera de lo esperado. En breve: cuando se atendía a longitudes de onda de radiación largas emitidas, el patrón de radiación observado se ajustaba estrechamente con el patrón de radiación predicho; mas a longitudes de onda cortas el patrón de radiación observado difería del predicho. (Esas longitudes de onda cortas problemáticas se encuentran en el extremo ultravioleta del espectro electromagnético, razón por la cual a este problema se le conoce a menudo por “catástrofe ultravioleta”.)

A la cosmovisión newtoniana le sustituyó la cosmovisión cuántica y relativista. Albert Einstein publicó la teoría especial de la relatividad en 1905, en un artículo titulado “Sobre la electrodinámica de los cuerpos en movimiento”. En 1916 expuso su teoría general de la relatividad. La teoría de la relatividad ponía en cuestión dos conceptos firmemente asentados en el sentido común, el concepto de *espacio absoluto* y el de *tiempo absoluto*. Afianzaba la teoría especial en dos “postulados”, a saber, el principio de relatividad y el principio de constancia de la velocidad de la luz. Afirma el principio de la constancia que la velocidad de la luz en un vacío es siempre la misma. Por su parte, el principio de relatividad especial, que no debe confundirse con la teoría de la relatividad, declara que no existe un punto de vista privilegiado desde el cual pueda decirse quién está en movimiento uniforme y quién se encuentra en reposo. (La velocidad de la luz no es relativa. De acuerdo con el principio de constancia de la velocidad de la luz, la velocidad de la luz, en el vacío, siempre es la misma, con independencia del punto de vista en que nos instalemos.)

Aceptar el principio de la constancia de la velocidad de la luz y el principio de relatividad exige aceptar que existe una *demora del tiempo*: el tiempo pasa más lentamente para las personas y los objetos en movimiento. Aceptar ambos postulados relativistas implica, además, admitir la *contracción de la longitud*: las distancias se acortan para personas y objetos en movimiento. Por último, se admite la *relatividad de simultaneidad*: los acontecimientos que son simultáneos desde un punto de vista móvil no son simultáneos desde un punto de vista estacionario. Al poco de publicar Einstein su teoría especial, Hermann Minkowski reconocía que lo que se llamaba *intervalo espaciotemporal* constituía una propiedad invariante de la relatividad especial.

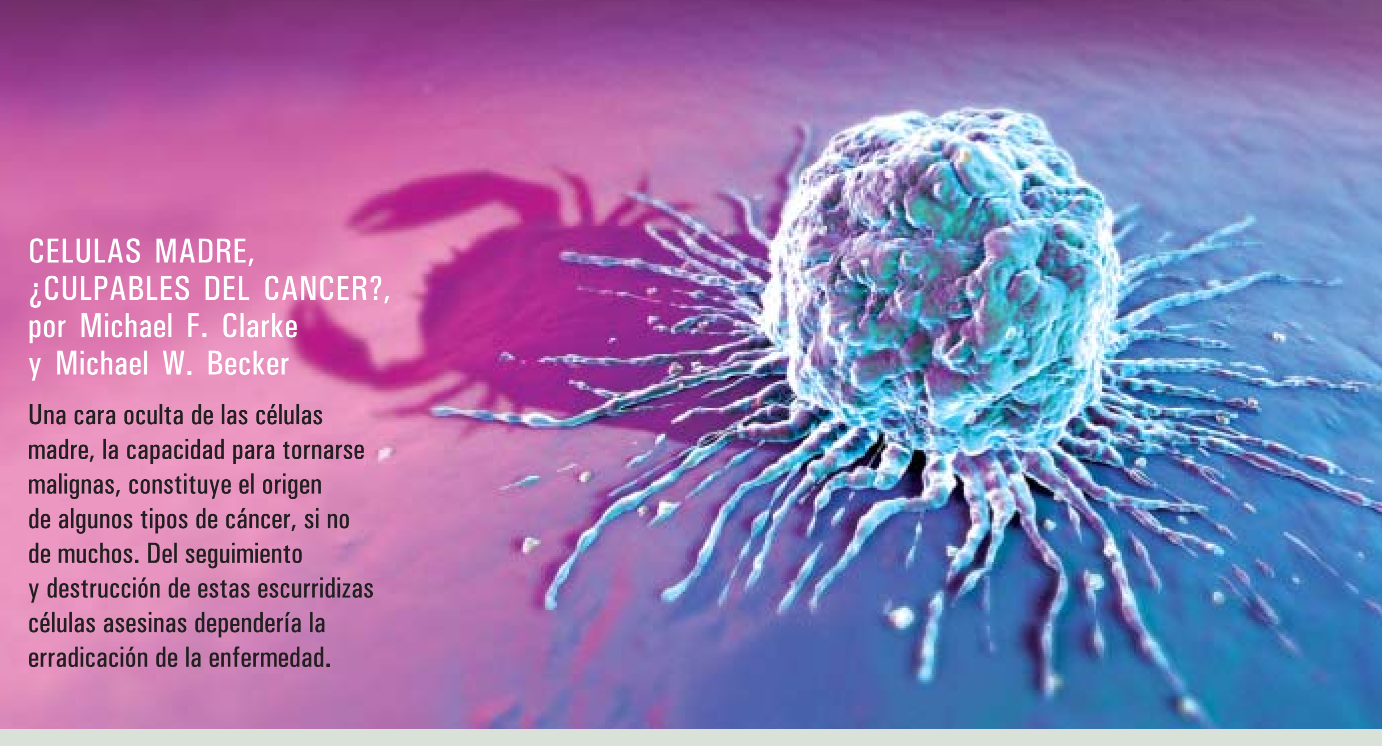
Entre 1907 y 1916 Einstein dedicó tiempo y empeño al desarrollo de la teoría general de la relatividad. El artículo de 1916 llevaba por título “Los fundamentos de la teoría general de la relatividad”. En él exponía las ecuaciones de campo, que constituyen el núcleo matemático de la relatividad general. Se funda ésta en dos principios: el *principio de covariancia* y el *principio de equivalencia*. De acuerdo con el primero, las leyes de la física son las mismas en todos los marcos de referencia. Propone el segundo que los efectos debidos a la aceleración, por un lado, y los efectos debidos a la gravedad, por otro, son indistinguibles.

En la relatividad general, el movimiento influye sobre el espacio y el tiempo. Además, las fuerzas gravitatorias (o equivalentemente, los efectos de la aceleración y deceleración) condicionan también el espacio y el tiempo. Así, en presencia de un campo gravitatorio intenso o, equivalentemente, en un marco de referencia acelerándose, el tiempo se mueve más despacio. La luz viaja a través del camino más corto disponible. En relatividad general, los cuerpos no sometidos a la influencia de fuerza alguna deberán también moverse a lo largo del trayecto más corto, es decir, sobre geodésicas.

Eddington verificó en 1919 la teoría general de la relatividad al observar la deflexión gravitatoria de la luz estelar durante un eclipse de Sol. Casi al propio tiempo se estaba creando un nombre con la aplicación de los métodos de la física a la comprensión del interior de las estrellas. Edwin Hubble dio un paso más. Demostró que las galaxias residen más allá de la Vía Láctea y determinó sus distancias. Por su dilatado estudio sobre la relación entre distancia y corrimiento al rojo es considerado el fundador de la cosmología observacional moderna. La investigación en radio y espacial han abierto nuevos panoramas a la astrofísica, conduciendo al descubrimiento de nuevos fenómenos de objetos extraños y a la mejora de formas de estudiar la naturaleza del espacio-tiempo.

—LUIS ALONSO





CELULAS MADRE, ¿CULPABLES DEL CANCER?, por Michael F. Clarke y Michael W. Becker

Una cara oculta de las células madre, la capacidad para tornarse malignas, constituye el origen de algunos tipos de cáncer, si no de muchos. Del seguimiento y destrucción de estas escurridizas células asesinas dependería la erradicación de la enfermedad.



LOS DIEZ MEJORES DESCUBRIMIENTOS DEL HUBBLE, por Mario Livio

Mientras esperan el último servicio técnico del Telescopio Espacial Hubble, los astrónomos reflexionan sobre los principales hallazgos de los últimos dieciséis años.



¿QUE VEN LAS AVES?, por Timothy H. Goldsmith

La evolución dotó a las aves con un sistema de visión cromática que supera al de todos los mamíferos, incluido el hombre.

PROCESAMIENTO CUANTICO DE LA INFORMACION, por Antonio Acín

La mecánica cuántica ofrece nuevas formas de procesamiento y transmisión de información. Para llevar a cabo cualquiera de estas aplicaciones, se debe combatir la decoherencia, el ruido que degrada las propiedades cuánticas de todo sistema.

RED ENERGETICA PARA LA ECONOMIA DEL HIDROGENO, por Paul M. Grant, Chauncey Starr y Thomas J. Overbye

Los conductos de superconductores criogénicos podrían conectarse y formar una macrorred que distribuiría a la vez energía eléctrica e hidrógeno combustible.

